

Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

**KOMBINIERTE STÖRUNGEN DER DÜNNDARM-
UND PANKREASFUNKTION
BEI PRIMÄRER ERKRANKUNG
EINES DER BEIDEN ORGANE**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Charlotte Thiel
aus München

Mainz 1976



Fachbereichsdekan: Professor Dr. E. Straub

1. Gutachter: Professor Dr. Dr. K. H. Meyer zum Büschenfelde

2. Gutachter: Professor Dr. J. Knolle



Für Pit und Matthias



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556033_0096

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. EINLEITUNG	1
Problem und Ziel der Untersuchung	1
B. THEORETISCHE VORAUSSETZUNGEN UND METHODIK	3
1. Physiologie und Pathophysiologie	3
2. Diagnostisches Vorgehen	3
C. EIGENES UNTERSUCHTES KRANKENGUT	3
1. Klinische und laborchemische Ergebnisse	8
a) Klinische Symptomatik	8
b) Laborchemische Ergebnisse	8
c) Spezielle gastroenterologische Untersuchungen	10
2. Kasuistiken	20
D. ERGEBNISSE	25
1. Zusammenfassung der Ergebnisse der eigenen Untersuchungen	25
a) Patienten mit chronischer Pankreatitis	25
b) Patienten mit Gluten-Enteropathie	26
c) Patienten mit sonstiger Grunderkrankung	26
2. Ergebnisse der Literaturanalyse	29
a) Dünndarmuntersuchungen bei chronischer Pankreatitis	29
b) Pankreasstörungen bei Dünndarmerkrankungen	30
c) Kombinierte Störungen aus anderen Ursachen	33

E.	DISKUSSION	34
1.	Mögliche Mechanismen für die Entstehung von Absorptionsstörungen bei exokriner Pankreasinsuffizienz	34
a)	Reduktion der Zottenhöhe bei Fehlen von Pankreassekret	34
b)	Reizung der Dünndarmschleimhaut durch fehlende Neutralisation des Mageninhalts	35
c)	Störungen im Bereich des gastrointestinalen Endokriniums	35
d)	Störung der Resorption von Vitamin B 12	36
e)	Exsudative Enteropathie	36
f)	Pathogenese der Diarrhoen bei Pankreasinsuffizienz	37
2.	Mögliche Mechanismen der Entstehung einer Pankreasinsuffizienz bei Gluteninduzierter Enteropathie und anderen generalisierten Malabsorptionssyndromen	37
a)	Mechanische Ursachen	37
b)	Eiweißmangel	38
c)	Mangel an Sekretin und Pankreozymin	39
F.	DIAGNOSTISCHE UND THERAPEUTISCHE KONSEQUENZEN	41
G.	ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSS	42
H.	LITERATURVERZEICHNIS	43

A. EINLEITUNG

Problem und Ziel der Untersuchung

Über die verschiedenen Formen der Malassimilation, ihre klinischen Erscheinungen, ihre Pathophysiologie und die Ätiopathogenese gibt es eine Vielzahl an Untersuchungen.

Berichte über die spezielle Kombination von Störungen der Funktion von Dünndarm und Pankreas hingegen sind spärlich; es finden sich einige Arbeiten über klinische Beobachtungen, im wesentlichen Einzelkasuistiken (2, 14, 18, 41, 46, 47, 75, 82, 83, 91, 127). Experimentelle Untersuchungen sind noch wesentlich seltener (6, 7).

Von den gesunden Organen ist bekannt, daß gewisse adaptative Vorgänge zu einer Veränderung der physiologischen Funktionen führen können. So konnte experimentell gezeigt werden, daß sich die Enzymproduktion des Pankreas an eine veränderte Verdauungsanforderung anpassen kann, indem bei proteinarmer Ernährung der Trypsingehalt des sezernierten Bauchspeichels abnimmt bei konstanter Gesamtenzymmenge (1). Eine ähnliche Fähigkeit zur Adaptation scheint die Dünndarmmucosa zu besitzen, in der man eine Abnahme der Disaccharidasen bei Nahrungskarenz feststellen konnte (62). Die Erkrankung, die klassischerweise zum kompletten Funktionsausfall des Dünndarms führt, ist die gluteninduzierte Enteropathie (einheimische Sprue, Coeliakie).

Eine exokrine Insuffizienz des Pankreas ist am häufigsten Folge einer chronischen oder chronisch rezidivierenden Pankreatitis, bei der ätiologisch die Alkoholschädigung an erster Stelle steht.

Über beide Krankheitsbilder und ihre diagnostischen Kriterien existiert eine Vielzahl von Berichten (3, 9, 11, 16, 18, 23, 30, 35, 36, 37, 43, 44, 62, 76, 78, 88, 93, 94, 95, 100-103, 108, 110).

Nun ließen sich in einzelnen Fällen innerhalb der letzten Jahre bei verschiedenen Grunderkrankungen kombinierte Störungen der Pankreas- und Dünndarmfunktion diagnostisch sichern.

Ziel dieser Arbeit war es, die Krankheitsbilder dieser mehr zufällig entdeckten Fälle mit Hilfe der hierzu in der Literatur vorhandenen Angaben zu analysieren, einzuordnen und zu diskutieren, ob und inwiefern sich hieraus neue diagnostische und therapeutische Gesichtspunkte ergeben.

B. THEORETISCHE VORAUSSETZUNGEN UND METHODIK

1. Physiologie und Pathophysiologie

Die Assimilation der Nahrung gliedert sich in Digestion, Absorption und Transport über das Blut- und Lymphkapillarsystem. Das wichtigste Organ für die intraluminale Digestion ist das Pankreas, dessen Enzyme die Aufspaltung der Nahrung in resorbierbare Bestandteile bewirken. Die Absorption ist Funktion der intakten Dünndarmepithelzelle. Störungen führen zum Bild der Maldigestion bzw. der Malabsorption. Ausführliche Darstellungen der einzelnen Vorgänge, die dabei wesentliche Rolle des gastrointestinalen Endokriniums sowie die entsprechenden diagnostischen Möglichkeiten finden sich reichlich in der Literatur (5,20,21, 22,26,27,29,33,34,39,40,48,50,52,53,63,65,68,70,73,74,78,79,84,89,96,98, 99,106,107,109,118,119,128).

2. Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnostik gliedert sich in die klinische Untersuchung, allgemeine laborchemische und spezielle gastroenterologische Diagnostik, die optimal nach dem von RIECKEN (97) für die Dünndarmuntersuchungen und von AMMANN (9) für die Pankreasdiagnostik angegebenen Schema erfolgt (Tabelle 1).

C. EIGENES UNTERSUCHTES KRANKENGUT

In den Jahren 1969 bis 1973 wurde an der II. Medizinischen Klinik in Mainz insgesamt 29mal die Diagnose einer Pankreasinsuffizienz gestellt, 147mal die Diagnose einer chronischen Pankreatitis, 10mal die einer Sprue oder Coeliakie, 43mal die eines Malabsorptionssyndroms ohne nähere Spezifizierung und 12mal die Diagnose einer exsudativen Enteropathie.

Tabelle 1

SCHEMA ZUR DIAGNOSTIK VON DÜNNDARMERKRANKUNGEN (n. RIECKEN (96))

I. FUNKTIONSDIAGNOSTIK

DIREKTE VERFAHREN

a) RESORPTION

Bilanzmethode	Fett orale Eisenresorption mit ^{59}Fe und ^{51}Cr als Marker
Segmentale Dünndarm- perfusion (mehrläuf. Sonden)	Monosaccharide Aminosäuren Fettsäuren Elektrolyte Wasser
Ganzkörperradioak- tivitätsmessung	^{59}Fe , ^{47}Ca (markierte Energieträger)

b) EXSUDATION

Aktivitätsbestimmun- gen von Isotopen im Stuhl	^{51}Cr -Albumin (150) ^{131}J -PVP (Gordon-Test)
--	--

c) ENZYMAKTIVITÄTS-
MESSUNGEN AN DER
MUCOSA (BIOPSIE)

Disaccharidasen
Peptidasen

INDIREKTE VERFAHREN

a) TOLERANZTESTS

Disaccharide (Lactose, Trehalose, Saccharose)
Glucose
D-Xylose
Vitamin A

b) AUSSCHIEDUNGS-
TESTS

^{57}Co -Vitamin B 12
D-Xylose

c) ISOTOPENVERFAHREN

^{131}J - bzw. ^{125}J -Triolein
 ^{131}J - bzw. ^{125}J -Ölsäure

d) DÜNNSCHICHTCHRO-
MATOGRAPHIE DER
FAECES

Lipide

II. MORPHOLOGISCHE DIAGNOSTIK

RÖNTGEN	Dünndarm Lymphographie Angiographie
ENDOSKOPIE	Duodenum Jejunum
BIOPSIE	Lupenmikroskopie Histologie

III. BAKTERIOLOGISCHE DIAGNOSTIK

STUHLKULTUR

KULTUR DES JEJUNALASPIRATES (qualitative und quantitative Differenzierung)

MIKROSKOPIE

¹⁴C-GLYCOCHOLAT-ATEMTEST (52)

SCHEMA ZUR DIAGNOSTIK VON PANKREASERKRANKUNGEN (n. AMMAN (9))

1. SERUM- (URIN-) ENZYMDIAGNOSTIK (AMYLASE, LIPASE)

2. EXOKRINE FUNKTIONSDIAGNOSTIK

- a) Stuhlenzymtest
- b) Pankreozymin-Sekretin-Test
- c) Steatorrhoe-Nachweis (146)
- d) Endokrine Funktionsdiagnostik
(Glucose-Toleranztest)

3. RÖNTGEN

- a) Pankreasverkalkungen
- b) hypotone Duodenographie

DIAGNOSTISCHE KRITERIEN ZUM NACHWEIS EINER CHRONISCHEN PANKREATITIS (n. AMMAN (9))

- 1. PANKREASVERKALKUNGEN
- 2. DIABETES UND/ODER STEATORRHOE
- 3. HISTOLOGIE

Die Diagnose kombinierter Störungen konnte insgesamt achtmal gestellt werden (Tabelle 3). Die Patienten, über deren Untersuchungen hier berichtet wird, lassen sich in drei Gruppen einteilen:

- I. Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz auf dem Boden einer chronischen Pankreatitis, alle operativ gesichert (6)
- II. Patienten mit globaler Dünndarminsuffizienz bei gluteninduzierter Enteropathie (2)
- III. Dünndarm- und exokrine Pankreasinsuffizienz aus anderer Ursache (1)

Die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen sind für alle Patienten in den Tabellen 4 - 12 zusammengefaßt.

Tabelle 2

PATIENTEN

I. GRUPPE: PATIENTEN MIT CHRONISCHER PANKREATITIS

1. S.K., männlich, 58 J.
2. J.L., weiblich, 32 J.
3. D.K., männlich, 50 J.
4. S.L., weiblich, 38 J.
5. C.W., männlich, 36 J.
6. T.F., männlich, 39 J.

II. GRUPPE: PATIENTEN MIT GLUTENINDUZIERTER ENTEROPATHIE

7. H.H., weiblich, 47 J.
8. K.E., weiblich, 32 J.

III. GRUPPE: KOMBINIERTE DÜNNARM- UND PANKREASINSUFFIZIENZ BEI ANDERER GRUNDERKRANKUNG

9. G.H., männlich, 22 J.

Tabelle 3

HÄUFIGKEIT DER DIAGNOSE CHRONISCHER PANKREASAFFEKTIONEN UND DÜNNDARMERKRANKUNGEN VON 1969 - 1973 IN DER II. MED. KLINIK

A. PANKREASERKRANKUNGEN

	Pankreas - Insuffizienz	Chronische Pankreatitis
1969	11	9
1970	1	16
1971	3	43
1972	10	46
1973	4	33
Gesamt	29	147

B. DÜNNDARMERKRANKUNGEN

	Sprue, Coeliakie	Malabsorptions- syndrom o.n.A.	Exsudative Enteropathie
1969	Ø	12	Ø
1970	Ø	4	Ø
1971	4	12	3
1972	3	5	5
1973	3	10	4
Gesamt	10	43	12

C. KOMBINATIONEN VON DÜNNDARM- UND PANKREASERKRANKUNGEN VON 1971 - 1973

- 1 Sprue und Pankreatitis
- 1 Sprue und Pankreasinsuffizienz
- 2 Malabsorptionssyndrom und chron. Pankreatitis
- 4 Chron. Pankreatitis und Lactose-Intoleranz

1. Klinische und laborchemische Ergebnisse (vergl. Tab. 4-12)

a) Klinische Symptomatik (Tab. 4 + 5)

Zur klinischen Symptomatik (Tab. 4) gehörten bei den Patienten aller Gruppen abdominelle Beschwerden, die in der Gruppe mit chronischer Pankreatitis in drei Fällen sehr ausgeprägt waren, und Gewichtsverlust. Über Diarrhoen klagten 3 Patienten mit chronischer Pankreatitis und alle Patienten der Gruppen II und III.

Unverträglichkeit von Fett gaben in der Gruppe I vier Patienten, in der Gruppe II 1 Patientin sowie der Patient der Gruppe III an.

Bis auf den Pat. Nr. 5 in der Gruppe I litten alle Patienten konstant oder vorübergehend unter Übelkeit.

Die chronische Pankreatitis der Patienten der Gruppe I war in allen Fällen operativ und histologisch gesichert (Tab. 5).

Hinweise auf Alkoholabusus fanden sich anamnestisch bei 5 der 6 Patienten, ein Trauma als ätiologischer Faktor kann in einem Fall zumindest nicht ausgeschlossen werden. Bei dem Patienten Nr.1 war eine Ursache für die Entstehung der chronischen Pankreatitis nicht zu finden.

Röntgenologisch ließen sich in drei Fällen Pankreasverkalkungen nachweisen. Eine Erkrankung im Bereich der Gallenwege oder der Gallenblase war bei keinem der sechs Patienten bekannt. Als Zeichen der fortgeschrittenen Zerstörung des Pankreas bestand bei allen Patienten der Gruppe I eine diabetische Stoffwechsellaage.

Zusätzlich bestand bei 2 Patienten dieser Gruppe eine toxische Leberschädigung. Bei dem Patienten der Gruppe III war eine granulomatöse Hepatitis histol. nachgewiesen.

b) Laborchemische Ergebnisse (Tab. 6)

Eine Beschleunigung der BSG fand sich bei den Patienten aller Gruppen; in einem Fall der Gruppe I und bei dem Patienten der Gruppe III war sie sehr stark erhöht, bei den übrigen Patienten gering bis mäßig.

Bei 5 der 6 Patienten mit chronischer Pankreatitis sowie den beiden Patienten mit Glutenenteropathie bestand eine milde bis mäßiggradige Anämie; bei 4 Patienten der Gruppe I und einer Patientin der Gruppe II zeigte der Färbeindex eine Hyperchromie, die anderen waren normochrom. Eine ausgeprägte hyperchrome Anämie hatte der Patient der Gruppe III. Eine entzündlich bedingte Leukozytose bestand in einem Fall, ebenso in einem Fall (Pat. Nr. 9) eine Leukopenie.

Die Serumelektrolyte waren bei den meisten Patienten ausgeglichen. Eine leichte Hypokaliämie zeigte der Patient Nr. 3 der Gruppe I, eine Hyponatriämie und Hypokaliämie fanden sich bei einer Patientin der Gruppe II und bei dem Patienten der Gruppe III. Die harnpflichtigen Substanzen lagen durchweg im Normbereich, lediglich ein Patient zeigte eine geringe Erhöhung des Serumharnstoffs.

Die Serumproteine sowie die Verteilung der Serumeinweißfraktionen waren bei drei Patienten der Gruppen I und einer Patientin der Gruppe II weitgehend unauffällig; eine Hypoproteinämie geringen Ausmaßes zeigte der Patient Nr. 1, eine ausgeprägte Hypoproteinämie und Hypalbuminämie die Patientin Nr. 7 der Gruppe II. Dysproteinämie mit Hypalbuminämie und Hypergammaglobulinämie fanden sich bei zwei Patienten der Gruppe I, die eine zusätzliche Leberschädigung hatten, sowie in ganz ausgeprägtem Maß bei dem Patienten der Gruppe III.

Eine geringe bis mäßige Erhöhung der SGOT wurde in 4 Fällen der Gruppe I, einem Fall der Gruppe II und dem Patienten der Gruppe III beobachtet, eine SGPT-Erhöhung fand sich bei einem Patienten mit chronischer Pankreatitis.

Die alkalische Phosphatase war bei zwei Patienten der Gruppe I erhöht, bei allen anderen normal. Der Bilirubinspiegel lag bei allen Patienten im Normbereich. Eine Erhöhung von Serum-Lipase und -Amylase sowie der Urin-Amylase zeigte ein Patient mit chronischer Pankreatitis.

Bei den Patienten Nr. 1 und Nr. 9 fand sich eine geringe bis mäßige Hypercholesterinämie, eine Hypertriglyceridämie bei zwei Patienten der Gruppe I. Die Thromboplastinzeit nach QUICK war bei zwei Patienten mit chronischer Pankreatitis und allen Patienten der Gruppen II und III vermindert.

Eine Erniedrigung des Serumeisens fand sich bei 3 Patienten der Gruppe I, in einem Fall zeigte sich ein erhöhter Wert.

c) Spezielle gastroenterologische Untersuchungen

Im Rahmen der Dünndarmfunktionsuntersuchungen ließ sich mit dem ^{51}Cr -Albumin-Exkretionstest bei drei Patienten mit chronischer Pankreatitis sowie allen Patienten der Gruppen II und III eine erhöhte Eiweißausscheidung über den Darm nachweisen. Die Resorption von markiertem Vitamin B12 im Schilling-Test war bei den Patienten Nr.1, Nr.5, Nr.8 und Nr.9 vermindert; in den Fällen 1 und 8 kam es zur Normalisierung nach Gabe von Intrinsic factor.

Eine Verminderung der Vitamin-A-Resorption fand sich bei allen Patienten. Der D-Xylose-Test war normal bei allen Patienten der Gruppe I, pathologisch bei den Patienten der Gruppen II und III.

Glucosetoleranztest und Disaccharidbelastungen zeigten ein unterschiedliches Verhalten (Tab. 9).

Der Verlauf der Blutzuckerkurve lag bei allen Patienten mit chronischer Pankreatitis im diabetischen Bereich. Die Patientin Nr.8 der Gruppe II bot die Konstellation einer Glucosemalabsorption. Die Werte der beiden übrigen Patienten lagen im Normbereich.

Die Resorption von Lactose, Trehalose und Saccharose war bei den Patienten der Gruppen II und III im Sinne einer globalen Malabsorption hochgradig eingeschränkt. Bei zwei Patienten mit chronischer Pankreatitis fand sich nach Lactosebelastung ein flacher Verlauf der Blutzuckerkurve als Zeichen einer Lactosemalabsorption, bei ihnen sowie einem weiteren Patienten kam es zu Intoleranzerscheinungen in Form von Diarrhoen. Ansonsten lag der Blutzuckeranstieg nach Disaccharidbelastung bei den Patienten der Gruppe I im normalen bis diabetischen Bereich.

Die intestinalen Disaccharidasen Lactase, Trehalase und Saccharase (Tab. 10) wurden bei 3 Patienten mit chronischer Pankreatitis, bei einer Patientin mit Glutenenteropathie und bei dem Patienten Nr.9 bestimmt; bei den Fällen der ersten Gruppe fanden sich normale Werte, bei den beiden anderen Patienten waren sie erniedrigt.

Röntgenologisch fanden sich bei den Patienten der Gruppe I als auffällige Befunde in zwei Fällen fleckförmige KM-Anreicherungen im Dünndarm. Bei den Patienten der Gruppen II und III erschien das Dünndarmschleimhautrelief völlig zerfetzt bis zum Bild des Schneeflockengestöbers (Tab. 8).

Die Dünndarmbiopsie zeigte bei einem Patienten mit chronischer Pankreatitis eine Verplumpung der Zotten und zelluläre Infiltration der Lamina propria als Ausdruck einer chronischen Jejunitis, bakteriologisch wurden hier im Dünndarmsekret E.coli und Bact. proteus nachgewiesen. Bei drei weiteren Patienten, von denen ausreichende Biopsien gewonnen werden konnten, war die Schleimhaut unauffällig.

In beiden Fällen der Patienten mit Sprue bestand eine subtotale Zottenatrophie, bei dem Patienten Nr.9 fand sich histologisch eine partielle Zottenatrophie.

Im Sekretin-Pankreozymin-Test (Tab. 11 + 12) kam es zum pathologischen Anstieg von Serumlipase und/oder -amylase bei zwei Patienten mit chronischer Pankreatitis als Ausdruck entzündlicher Aktivität im Pankreas. Bei dem Patienten Nr. 6 wurde, da bereits erhöhte Spontanaktivitäten von Lipase und Amylase vorlagen, auf die Stimulation mit Pankreozymin und Sekretin verzichtet.

Die Bestimmung von Sekretvolumen, Bicarbonatgehalt, Lipase, Amylase, Trypsin und Chymotrypsin im Duodenalsekret (Tab. 12) wurde bei 2 Patienten der Gruppe I durchgeführt und zeigte in einem Fall eine dissoziierte, im anderen Fall eine komplette exokrine Pankreasinsuffizienz mit Einschränkung der hydrokinetischen und ekbolischen Funktion.

Bei den beiden Patienten mit Glutenenteropathie fand sich eine vollständige exokrine Insuffizienz, bei dem Patienten Nr.9 eine Einschränkung der Produktion von Bicarbonat, Lipase, Amylase und Chymotrypsin.

Tabelle 4

KLINISCHE SYMPTOMATIK BEI DEN VERSCHIEDENEN GRUPPEN

	Abdominelle Schmerzen	Gewichtsabnahme	Diarrhoen	Fettunverträglichk.	Übelkeit	Alkohol anamn.	Trauma anamn.
I. PATIENTEN MIT CHRONISCHER PANKREATITIS							
1. S.K.	++	+	Ø	+	+	Ø	Ø
2. J.L.	++	+	Ø	Ø	+	+	+
3. D.K.	+	++	+	+	+	+	Ø
4. S.I.	++	+	+	+	+	+	Ø
5. C.W.	++	+	+	Ø	Ø	+	Ø
6. T.F.	+	+	Ø	+	+	+	Ø
II. PATIENTEN MIT SPRUE							
7. H.H.	+	++	++	+	+	Ø	Ø
8. K.E.	+	+	+	Ø	+	Ø	Ø
III. SONSTIGE ERKRANKUNGEN							
9. G.H.	+	+	+	+	+	Ø	Ø

+ = vorhanden, mäßig

++ = stark

Tabelle 5

DIFFERENZIERUNG DER PATIENTEN MIT PANKREASINSUFFIZIENZ BEI CHRONISCHER PANKREATITIS

PANKREASERKR.	DAUER	ÄTIOLOGIE	OPERATION	VERKALKUNGEN	CHOLEZYSTOGRAMM	DIABETES
S.K.	7 J.	?	zunächst partielle, später totale Pankreatomie, Cholezystektomie, Bill-Magenresekt.	+	Cholezystektomie	+
J.L.	unter 1 J.	Alkohol o. traumatisch	Pankreasschwanzresektion	Ø	o.B.	+
D.K.	2 J.	Alkohol	Pankreaszystojejunostomie	+	?	+
S.I.	über 10 J.	Alkohol	2/3-Pankreasresektion, Splenektomie	+	o.B.	+
C.W.	4 J.	Alkohol	Teilduodenopancreatektomie, Cholezystektomie, Bill-Magenresektion	Ø	Cholezystektomie	+
T.F.	5 J.	Alkohol	Zystogastrostomie, 2 J. später Pancreaticoduodenostomie und Splenektomie	Ø	o.B.	+

Tabelle 6

ALLGEMEINE LABORDATEN

	Norm	I. Pat. mit chronischer Pankreatitis					II. Pat. m. Sprue			III. Übr.
		1. S.K. 6/14	2. J.L. 12/54	3. D.K. 16/40	4. S.I. 68/115	5. C.W. 25/54	6. T.F. 20/41	7. H.H. 9/20	8. K.E. 52/84	
BSG										
Hb	13 - 17 g%	14,3	11,4	15,6	11,4	12,5	13,7	11,7	12,5	7,9
Ery	4 - 6 Mio.	4,40	4,22	4,36	3,34	3,59	4,41	4,14	4,00	1,8
Leuko	4 - 8000	7900	9300	4700	9200	8700	14300	7400	5700	3800
Hb _E	27 - 31 mmg	32,4	27,0	34,9	34,5	33,8	30,6	29,7	31,7	39,2
Thrombo	150 - 250 000	335 000	680 000	103 000	240 000	218 000	370 000	203 000	292 000	160 000
Reti	4 - 8 ‰	7	-	-	-	-	-	14	12	26
Na ⁺	135-145 mval/l	140	143	135	141	145	132	131	138	132
K ⁺	4,0 - 5,4	5,8	4,7	3,6	4,2	5,2	4,8	3,1	4,2	3,6
Ca ⁺⁺	4,3 - 5,5	4,19	5,57	4,63	4,07	3,69	4,61	3,02	4,1	4,38
Kreatinin	- 1,4 mg%	1,2	0,5	1,1	0,7	-	1,0	0,8	0,5	0,8
Harnstoff	- 45 mg%	56	28	26	6	-	32	17	15	30
Ges.-EW	6 - 8 g%	5,4	7,1	7,7	6,2	6,3	6,7	3,9	6,6	10,3
Albumin	55 - 65 ‰	55,0	55,7	56,0	41,7	55,5	45,2	42,0	56,5	42,6
alpha-1-Gl.	2,5-4,0%	5,5	6,3	4,5	5,0	4,3	3,5	9,6	3,5	2,5
alpha-2	7,1-10,5%	11,2	11,7	12,5	8,5	6,2	13,1	12,8	8,4	2,9
beta-	8,3-12,5%	12,7	11,9	13,7	11,4	13,2	14,7	7,3	14,5	3,0

Proteus

beta-2

gamma-Glob.	14-20%	15,3	14,4	13,7	33,3	20,8	23,3	28,3	17,1	49,0
SGOT	-20 mU/ml	26	16	25	34	17	139	21	16	25
SGPT	-30 mU/ml	16	13	19	18	10	82	10	23	19
GLDH	-1 mU/ml	1,28	-	-	8,1	-	6,96	1,28	0,5	1,28
AP	-200mU/ml	109	142	200	396	166	223	160	178	81
Bilirubin	-1,0 mg%	0,6	0,1	0,5	0,6	0,3	0,5	0,2	0,4	0,8
Lipase	-150 mU/ml	-	<150	<150	<150	<150	4000	<150	<150	<150
Amylase i.S.	-180 mU/ml	68	178	89	103	12	1421	70	72	115
Amylase i.U.	-1200 mU/ml	-	770	-	239	491	3270	188	177	469
Fe	80-120 %	101,5	59,2	35,5	151	64,3	118	85,8	95	98
Cu	70-130 %	75	172	106	74	90	145	99	133	71
Cholesterin	140-260 mg%	266	172	176	247	171	137	100	131	370
Triglyceride	50-150 mg%	79	163	136	98	291	97	78	81	153
Quick	80-100 %	100	100	91	47	100	60	43,8	75	52
Fibrinogen	180-350 mg%	336	-	584	272	-	200	126	212	312
Blutzucker	-80 mg% (nü)	163	89	161	100	121	261	53	74	74



ERGEBNISSE DER DÜNNDARMFUNKTIONSDIAGNOSTIK

I. PATIENTEN MIT CHRON. PANKREATITIS										II. PAT. M. SPRUE			III. SONST.
	Normalwert	S.K.	J.L.	D.K.	S.I.	C.W.	T.F.	H.H.	K.E.	G.H.			
Ausscheidung v. 51 Cr-Albumin	unter 1 %	5,28	4,0	14,0	unt. 1	unt. 1	unt. 1	5,5	1,2	1,34			
Schilling-Test ohne IF	10-15% in 48 h	5,05	11,34	17,16	-	4,84	13,03	0,51	3,7	2,48			
Schilling-Test mit IF	10-15% in 48 h	14,38	-	-	-	3,76	-	0,24	22,96	2,42			
Vitamin-A- Belastung	Anstieg üb. 500 E/5h	path.	path.	path.	path.	-	path.	path.	path.	path.			
D-Xylose- test	5-8 g/5h	5,7	6,16	6,15	-	9,4	8,0	0,33	0	2,8			

Tabelle 8

MORPHOLOGISCHE DÜNNDARMDIAGNOSTIK

	I. PATIENTEN MIT CHRON. PANKREATITIS				II. PAT. M. SPRUE		III. SONSTIGE		
	S.K.	J.L.	D.K.	S.I.	C.W.	T.F.	H.H.	K.E.	G.H.
Röntgen (MDP)	o.B.	o.B.	fleckf. KM-Anr.	o.B.	fleckf. KM-Anr.	-	zerst. Relief	zerst. Relief	Schneeflocken- relief
Dünndarm- biopsie	o.B.	-	nicht beurteil- bar	o.B.	chron. Jejuni- tis	o.B.	subtot. Zotten- atrophie	subtot. Zotten- atrophie	partielle Zotten- atrophie
Bakteriolo- gie (Jeju- nalsaft)	o.B.	-	o.B.	o.B.	E.coli Bact. Proteus	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.

Tabelle 9

GLUCOSETOLERANZTEST UND DISACCHARIDBELASTUNGEN

GR. I		Glucose	Lactose	Trehalose	Saccharose
1. S.K.	0	116	77	70	70
	Zeit 15	-	-	161	-
	(min) 30		77	154	196
	60	197	70	154	182
	90	-	70	140	112
	120	127	70	105	84
2. J.L.	0	83	88	92	-
	15	-	-	103	-
	30	-	-	118	-
	60	283	128	99	-
	90	-	109	81	-
	120	285	94	65	-
3. D.K.	0	116	95	103	-
	15	-	-	137	-
	30	-	104	145	-
	60	270	102	139	-
	90	-	98	115	-
	120	232	89	97	-
4. S.I.	0	95	127	88	-
	15	-	-	-	-
	30	-	233	-	-
	60	204	218	179	-
	90	-	209	-	-
	120	199	186	94	-
5. C.W.	0	121	113	106	106
	15	-	-	-	-
	30	-	214	169	231
	60	400	260	150	250
	90	-	233	119	206
	120	350	187	106	175
6. T.F.	0	-	121	76	109
	15	-	-	92	-
	30	-	180	134	186
	60	-	211	164	159
	90	-	205	188	161
	120	-	175	181	155

GLUCOSETOLERANZTEST UND DISACCHARIDBELASTUNGEN

GR. II		Glucose	Lactose	Trehalose	Saccharose
7.	H.H. 0	64	82	88	-
	Zeit 15	-	-	85	-
	(min) 30	-	122	130	-
	60	141	81	91	-
	90	-	83	94	-
	120	116	76	93	-
8.	K.E. 0	74	78	70	65
	15	-	-	66	-
	30	-	79	79	72
	60	73	89	73	78
	90	-	73	71	60
	120	50	75	69	65
GR. III					
9.	G.H. 0	62	62	70	67
	15	-	-	69	-
	30	-	66	72	88
	60	125	68	91	103
	90	-	66	82	106
	120	87	60	77	74

Tabelle 10

INTESTINALE DISACCHARIDASEN (32)

	Lactase	Trehalase	Saccharase
Normalwerte	30 - 300	20 - 200	30 - 300
1. S.K.	Ø	50	79
4. S.I.	158	67	157
6. T.F.	23	11	155
7. H.H.	2,1	Ø	14,3
9. G.H.	Ø	1,1	13

Tabelle 11

SEKRETIN - PANKREOZYMIN - TEST

A. Bestimmung von Amylase und Lipase im Serum 1. nüchtern, 2. 45 min. nach Gabe von Sekretin und 3. 20 und 40 min. nach Gabe von Pankreozymin 1 U/kgKG i.v.

Normalw.	O-Wert		45' nach Sekretin		20' nach Pankreozymin		40' nach Pankreozymin	
	Lipase	Amylase	Lipase	Amylase	Lipase	Amylase	Lipase	Amylase
	60-150	34-180	60-150	34-180	60-150	34-180	60-150	34-180
1. S.K.	272	30	262	50	262	30	230	20
2. J.L.	117	240	153	242	146	248	125	234
3. D.K.	25	165	30	168	25	169	25	159
4. S.L.	<150	100	<150	80	<150	79	<150	74
5. C.W.	31	46	21	42	31	60	94	31
7. H.H.	36	64	44	77	-	-	60	78
8. K.E.	-	-	30	160	-	-	40	158
9. G.H.	<150	98	<150	68	<150	82	<150	66

Der Test wurde im Fall 1 vor der totalen Pankreatektomie durchgeführt

Tabelle 12

B. BESTIMMUNG VON SEKRETVOLUMEN, BICARBONAT, LIPASE, AMYLASE, TRYPSIN, CHYMOTRYPSIN IM DUODENALSEKRET NACH GABE VON SEKRETIN UND NACH PANKREOZYMIN 1 U/kgKG i.v.

Im Fall 8 (K.E.) wurde eine gleichzeitige Volumenverlustkorrektur mit markiertem Vitamin B₁₂ durchgeführt; die zugehörigen Normalwerte stehen in Klammern dahinter.

	Normalwerte	2. J.L.	3. D.K.	7. H.H.	9. G.H.	8. K.E.
Vol.nach nach	Se 3-6 ml/min	4,2	1,2	1,33	7,78	1,7 (3-6)
	Pa 3-6 ml/min	4,2	4,4	-	3,56	2,8 (5-10)
HCO ₃ ⁻ n.	Se 60-90 mval/l	72	18	39	52	72 (60-90)
	Pa 60-90 mval/l	66	13	-	52	49 (60-90)
Lipase n.	Se 970-2420 mU/min	1025	24	23,6	890	595 (2710 ± 280)
	Pa 850-3600 mU/min	2100	88	-	491	1842 (4200 ± 480)
Amylase n.	Se 90-270 mU/min	36,2	0,2	1,62	57	62 (124 ± 14)
	Pa 120-290 mU/min	102	2,5	-	30	119 (165 ± 18)
Trypsin n.	Se 370- 900 mU/min	704,5	kein Re-	64,9	1133	5 (81 ± 10)
	Pa 960-1700 mU/min	1495	aktions-	-	633	67 (236 ± 30)
Chymotr. n.	Se 16- 100 mU/min	26,1	ab-	0,97	24	15 (63 ± 8)
	Pa 60-1220 mU/min	60,1	lauf	-	14	65 (111 ± 16)

2. Kasuistiken

1. GRUPPE

PATIENTEN MIT CHRONISCHER PANKREATITIS

FALL 1 S.K., 58 J., männlich

Im Alter von 52 Jahren Gastro-Jejuno-Cholezysto-Pankreatektomie wegen chronischer Pankreatitis. Anamnestisch kein Hinweis auf Alkoholabusus, Cholelithiasis oder Trauma. Vier Jahre später im Verlauf weiterer entzündlicher Schübe im Restpankreas Auftreten einer tryptischen Milzruptur (80) und Milzexstirpation. Kurze Zeit später Entwicklung einer entzündlichen Oesophagusstenose sowie eines insulinpflichtigen Diabetes mellitus als Ausdruck weitgehender Zerstörung des Restorgans. Deshalb im selben Jahr noch totale Pankreatektomie und anschließende Substitutionstherapie mit Pankreasfermenten, mittelkettigen Triglyceriden und Insulin. Ein Jahr später Diagnose einer Australia-antigen-positiven chronisch persistierenden Hepatitis (bioptisch gesichert). Wegen der starken Schwankungen der Blutzuckerwerte mit wiederholt auftretenden Hypoglykämien Verdacht auf Malabsorptionssyndrom.

FALL 2 J.L., 32 J., weiblich

Seit dem 29. Lebensjahr kontinuierliche Gewichtsabnahme ohne weitere Beschwerden. Mit 32 Jahren Sturz von einer Leiter; wegen der anschließend auftretenden heftigen abdominellen Schmerzen sofortige Laparotomie, dabei Befund einer älteren Milzruptur und vieler intraabdomineller Blutkoagel. Nach der vorgenommenen Splenektomie zunächst Beschwerdefreiheit. Drei Monate später erstmals und dann rezidivierend kolikartige Leibscherzen, Übelkeit und Erbrechen, dabei weiterer Gewichtsverlust. Weitere drei Monate später nach erneuter heftiger abdomineller Schmerzattacke Laparotomie unter Appendicitis-Verdacht; dabei fand sich im linken Oberbauch ein großer Konglomerat-Tumor; histologisch Pankreasfettgewebsnekrosen. Aufgrund hypotoner Duodenographie und Coeliakographie Verdacht auf Raumforderung im Pankreaskopfbereich.

Anamnestisch Hinweis auf Alkoholabusus über mehrere Jahre.

FALL 3 D.K., 50 J., männlich

Mit 47 Jahren Thoraxtrauma bei Autounfall. Ein Jahr später Beginn rezidivierender Oberbauchschmerzen. Im folgenden Jahr Diagnose einer chronischen Pankreatitis und Laparotomie mit Durchführung einer Pankreaszystojejunostomie bei großer Pankreaskopfyyste und extrahepatischem Choledochusverschluß. Wenige Monate später Entwicklung eines Diabetes mellitus. Im Alter von 50 Jahren erneute stationäre Aufnahme wegen rezidivierender kolikartiger abdomineller Schmerzen, Fettunverträglichkeit, Meteorismus und fettiger Diarrhoen. Zu Diarrhoen kam es auch auf Lactose-Gabe.

Anamnestisch bestand Alkoholabusus.

FALL 4 S.I., 38 J., weiblich

Rezidivierende kolikartige Leibschmerzen seit dem 10. Lebensjahr. Ab dem 25. Lebensjahr zunehmende Diarrhoen. Mit 26 Jahren Laparotomie wegen Verdachts auf Ulcus duodeni, das nicht bestätigt werden konnte. Dabei Befund eines knotig verdickten Pankreas. Wegen anhaltender Schmerzen Relaparotomie mit 31 Jahren, 2/3-Resektion des Pankreas und Splenektomie wegen bestehender chronischer Pankreatitis. Drei Jahre später Bill-Magenresektion wegen Ulcera duodeni. Mit 38 Jahren erneuter klinischer Aufenthalt, dabei Klagen über starke abdominelle Schmerzen besonders nach dem Essen, Übelkeit und Erbrechen, Appetitlosigkeit und Fettunverträglichkeit bei blutig-schleimig-fettigen Diarrhoen und Gewichtsverlust von 20 kg in 3 Monaten. Zu verstärkten Diarrhoen kam es auf Gabe von Lactose. Laparoskopisch-histologisch fand sich eine toxische Leberschädigung. Anamnestisch bestand starker Alkoholabusus.

FALL 5 C.W., 36 J., männlich

Seit dem 21. Lebensjahr rezidivierende abdominelle Schmerzen, die mehrfach zu Hospitalisation führten. Mit 33 Jahren Laparotomie wegen einer Duodenalstenose, dabei Diagnose eines Pancreas anulare und schwerer entzündlicher Veränderungen im Pankreaskopfbereich. Durchführung einer Teilpancreatektomie mit Cholezystektomie und Bill-Magenresektion. Anschließend über zwei Jahre weitgehende Beschwerdefrei-

heit. Mit 35 Jahren Entwicklung eines insulinpflichtigen Diabetes mellitus im Verlauf weiterer pankreatitischer Schübe. Mit 36 Jahren erneuter stationärer Aufenthalt wegen starker Schmerzen im linken Oberbauch, Meteorismus und eines Gewichtsverlusts von 20 kg in 4 Monaten. Wechsel zwischen Diarrhoen und Obstipation; keine spezielle Speisenunverträglichkeit.

Anamnestisch deutlicher Alkoholabusus.

FALL 6 T.F., 39 J., männlich

Mit 34 Jahren Pankreaszystogastrostomie wegen einer großen Pankreasschwanzzyste bei chronischer Pankreatitis, zwei Jahre später Pancreaticoduodenostomie und Splenektomie bei weiterbestehenden rezidivierenden Oberbauchschmerzen. Mit 39 Jahren erneute Hospitalisation wegen kolikartiger abdomineller Schmerzen, Übelkeit, Fettunverträglichkeit und einer Gewichtsabnahme von 11 kg in 6 Monaten. Keine Diarrhoen; gelegentlich Obstipation. Außerdem bestanden eine chronische Leberschädigung und ein Diabetes mellitus.

Anamnestisch bestand erheblicher Alkoholabusus.

II. GRUPPE

PATIENTEN MIT GLUTENINDUZIERTER ENTEROPATHIE

FALL 7 H.H., 47 J., weiblich

Stationäre Aufnahme erstmals mit 47 Jahren wegen seit mehreren Monaten bestehender Schmerzen im rechten Unterbauch, Appetitmangels, Übelkeit und Erbrechens sowie ständigen Völlegefühls bei Fleisch- und Fettunverträglichkeit, dabei Diarrhoen mit bis zu 20 Entleerungen hellgelber Stühle täglich. Gewichtsabnahme von 16 kg in 4 Monaten. - Kein Anhalt für Alkoholabusus. Bei Untersuchung der normgewichtigen Patientin fanden sich Blässe, Druckschmerz im rechten Oberbauch, geringgradiger Ascites und Unterschenkelödeme, sowie röntgenologisch Randwinkelergüsse beidseits. Die gastroenterologischen Funktionsuntersuchungen zeigten die Konstellation einer kompletten Absorptionsinsuffizienz bei gleichzeitiger exokriner Pankreasinsuffizienz ohne Hinweis auf entzündliche Aktivitäten.

FALL 8 K.E., 32 J., weiblich

Neigung zu Diarrhoen bereits im Säuglingsalter. In den folgenden Jahren zunehmender Entwicklungsrückstand bei weiter rezidivierenden Diarrhoen. Im Alter von 14 Jahren Diagnose einer intestinalen Allergie und Stärkeintoleranz, Therapie mit stärkefreier Kost und Decortin; daraufhin zunächst Besserung.

Mit 27 Jahren stationäre Aufnahme mit ziehenden Schmerzen in den Extremitäten, abdominellen Koliken, Meteorismus, Übelkeit und Erbrechen, Diarrhoen und laborchemischen Zeichen der Malabsorption. Mit 28 Jahren akute Australia-Antigen-positive Hepatitis. Empfehlung glutenfreier Kost unter der Annahme einer Glutenteropathie. - Bei einer erneuten stationären Durchuntersuchung drei Jahre später wurde dünn darmbiopsisch eine totale Zottenatrophie gesichert. Trotz konsequent eingehaltener Glutenkarenz wiederholtes Auftreten abdomineller Beschwerden, Diarrhoen und Übelkeit, leichter Gewichtsabnahme, Schmerzen in den Beinen und kleiner Ulcerationen am Zungenrand. Laborchemisch Konstellation einer kompletten Malabsorption sowie einer perniziösen Anämie mit Megaloblastenmark und verminderter Resorption von Vitamin B 12 bei Normalisierung nach Gabe von Intrinsic factor. Im Pankreozymin-Sekretin-Test Hinweis auf komplette exokrine Pankreasinsuffizienz.

III. GRUPPE

PATIENTEN MIT SONSTIGEN ERKRANKUNGEN

FALL 9 G.H., 22 J., männlich

Als Kind Halslymphknoten- und Lungentuberkulose. In den folgenden Jahren zunehmender Wachstumsrückstand. Mit 14 Jahren Auftreten von Erbrechen und wässrigen Diarrhoen, damals Diagnose einer Sprue. Besserung der Symptomatik auf glutenfreie Kost; nach Umstellung auf normale Ernährung fünf Jahre später keine Änderung des Befindens. Erneute stationäre Untersuchung mit 22 Jahren; außer Müdigkeit und Völlegefühl nach fetten Speisen keine Beschwerden. Pathologica bei der klinischen

Untersuchung: Blässe, atrophische Zunge, aufgetriebenes Abdomen mit deutlicher Venenzeichnung der Bauchdecke, Rectusdiastase, spärliche Sekundärbehaarung. Leber 3 cm, Milz 2 cm derb unter dem Rippenbogen tastbar. Laborchemisch fand sich die Konstellation einer kompletten Dünndarminsuffizienz, einer dissoziierten Pankreasinsuffizienz und eine ausgeprägte hyperchrome Anämie bei megaloblastärer Veränderung des Sternalmarks, ausserdem eine exzessive Hypergammaglobulinämie mit schmalbasiger, spitzer Gammaglobulin-Zacke in der Elektrophorese, die auf eine Vermehrung hauptsächlich von IgG und IgA zurückzuführen war. Laparoskopisch-bioptisch fand sich eine granulomatöse Hepatitis mit beginnendem zirrhotischem Umbau. Biotisch-histologisch konnte außerdem die Diagnose einer chronischen Gastritis mit herdförmiger Schleimhautatrophie gestellt werden.

Anamnestisch bestand kein Hinweis auf Alkoholabusus.

D. ERGEBNISSE

1. Zusammenfassung der Ergebnisse der eigenen Untersuchungen

a) Patienten mit chronischer Pankreatitis

Bei allen sechs Patienten war die Diagnose der chronischen Pankreatitis operativ makroskopisch und histologisch gesichert, bei allen bestand als Hinweis auf fortgeschrittene Zerstörung der Drüse eine diabetische Stoffwechsellage, die in drei Fällen eine Insulinsubstitution erforderlich machte. Außerdem erhielten alle Patienten eine Substitution mit Pankreasfermenten.

Alle boten eine abdominelle Schmerzsymptomatik; nicht konstant waren Diarrhoen. Ätiologisch kam in fünf Fällen kontinuierlicher Alkoholabusus in Betracht, einmal blieb die Ursache unklar.

Die Absorptionsuntersuchungen zeigten bei allen Untersuchten die typische Konstellation einer Fettassimilationsstörung in Form eines pathologischen Vitamin-A-Tests. Die Resorption von Vitamin B 12 war in einem Fall vermindert im Sinne eines Morbus BIERMER; nach zusätzlicher Gabe von Intrinsic Factor kam es zum Anstieg auf normale Werte. In einem Fall lag eine Störung der Resorption im distalen Ileum vor, die möglicherweise auf die nachgewiesene bakterielle Besiedlung zurückzuführen sein könnte; in den übrigen Fällen war die Resorption normal.

Die Glucose- und Disaccharidbelastungen zeigten keine für ein Malabsorptionssyndrom typische Konstellation, die bei zwei Patienten gefundene Lactose-Intoleranz läßt sich bei der Häufigkeit dieser Störung kaum als pankreatogen deuten (99). Auffällig war der Befund einer exsudativen Enteropathie bei der Hälfte der Patienten, da ein erhöhter Eiweißverlust über den Darm bisher nicht zum Bild der chronischen Pankreatitis gehörte.

Zweimal konnten röntgenologisch auffällige Befunde in Form von fleckförmigen Kontrastmittelanreicherungen im Dünndarm erhoben werden; histologisch fand sich in einem Fall eine chronische Jejunitis.

Die intestinalen Disaccharidasen waren in den untersuchten Fällen normal und nicht, wie in der Literatur berichtet, erhöht (10).

b) Patienten mit Gluten-Enteropathie

Bei beiden Patientinnen fand sich die Konstellation einer generalisierten Malabsorption bei histologisch subtotaler Zottenatrophie und Besserung der Symptomatik auf glutenfreie Diät. Mit dem Pankreozymin-Sekretin-Test ließ sich in beiden Fällen eine komplette exokrine Pankreasinsuffizienz sichern. Bei der einen Patientin, deren Sprue schon länger bekannt und auf glutenfreie Kost eingestellt war, verschwanden die trotz konsequent eingehaltener Diät bestehenden Restbeschwerden in Form von abdominellen Schmerzen, Druck- und Völlegefühl prompt auf die zusätzliche Substitution mit Pankreasfermenten.

c) Patienten mit sonstiger Grunderkrankung

Bei dem diese Gruppe repräsentierenden Patienten steht im Vordergrund die Lebererkrankung, die charakterisiert ist durch das histologische Bild der granulomatösen Hepatitis mit beginnender Umbautendenz und laborchemisch durch eine exzessive Hypergammaglobulinämie, ohne daß nähere Angaben zur Ätiologie gemacht werden können.

Gleichzeitig bestand eine generalisierte Malabsorption mit dem histologischen Bild einer partiellen Zottenatrophie, die zu einer regenerierenden Schleimhaut bei Sprue unter Glutenkarenz, zu unspezifischen Jejunitiden sowie zu Veränderungen bei Hepatitis passen könnte.

Da der Patient die ihm früher wegen des Verdachts auf Sprue angeratene glutenfreie Kost während der vergangenen Jahre nicht mehr eingenommen hatte, hätte man beim tatsächlichen Vorliegen einer Gluten-Enteropathie mit einer schweren Schleimhautschädigung in Form der subtotalen Zottenatrophie rechnen müssen. Da diese nicht bestand, ist das Vorliegen einer Sprue wenig wahrscheinlich.

Der durchgeführte Pankreozymin-Sekretin-Test zeigte die Konstellation einer dissoziierten exokrinen Pankreasinsuffizienz ohne Anzeichen für entzündliche Aktivitäten.

LITERATUR-ÜBERSICHT: CHRONISCHE PANKREATITIS MIT DÜNNDARMSTÖRUNGEN, PANKREASINSUFFIZIENZ BEI SPRUE, ANDERE KOMBINIERTE STÖRUNGEN (untersuchte Patienten / gefundene kombinierte Störungen)

CHRONISCHE PANKREATITIS

mit pathologischer Dünndarmbiopsie	MADANAGOPALAN 1965 (72) (? / 9)	CHELI 1966 (24) (12 / 6)	BANK 1967 (12) (34 / 4)	HEULLY 1968 (60) (30 / 7)
mit pathologischem D-Xylose-Test	BENSON 1957 (19) (? / 1)	BANK 1967 (12) (46 / 7)		
mit pathologischer Disaccharidresorption	BOLTE 1973 (21) (7 / 1) (Lactose)			
mit exsudativer Enteropathie	RIVA 1963 (97) (1)			
mit pathologischer Vit.-B12-Absorption	VEEGER 1962 (120) (6 / 6)	BANK 1967 (12) (42 / 4)	TOSKES 1971 (114) (22 / 9)	AENISHÄNSLIN 1974 (4) (10 / 9)
mit pathologischem röntgenologischem Dünndarmbefund	BANK 1967 (12) (54 / 4)			

Tabelle 13b

SPRUE / COELIAKIE

mit kompletter

Pankreasinsuffizienz

DREILING 1957 (42) FITZGERALD 1963 (47) BENSON 1964 (18) PINK 1967 (91)
 (33 / 1) (1) (32 / 1) (54 / 3)
 BANWELL 1967 (14) WEINSTEIN 1968 (126) FERNANDEZ 1970 (46) NOVIS 1972 (83)
 (4 / 2) (1) (2) (9 / 7)

AENISHÄNSLEIN 1973 (3)

(1)

mit dissoziierter

Pankreasinsuffizienz

McDOUGALL 1950 (75) DREILING 1953 (41) WORMSLEY 1968 (129) NIESSEN 1974 (82)
 (41 / 10) (33 / 2) (1) (11 / 1)

SONSTIGE DARMER-

KRANKUNGEN MIT

STÖRUNG DER

PANKREAS-FUNKTION

ADLERSBERG 1947 (2) DREILING 1953 (41) McDOUGALL 1950 (75) HUGHES 1971 (61)
 (36 / 7) (35 / 9) (25 / 5) (2)

NIESSEN 1974 (82)

(2)

2. Ergebnisse der Literaturanalyse

a) Dünndarmuntersuchungen bei chronischer Pankreatitis (vgl. Tabelle 13a)

Umfassendere Untersuchungen zur Dünndarmfunktion bei chronischer Pankreatitis wurden von BANK et al. (Veröffentlichungen 1967 (12) und 1968 (13)) sowie von HEULLY 1968 (60) durchgeführt. BANK beschrieb das Vorkommen von eingeschränkter D-Xylose-Absorption, pathologischem Schilling-Test und partieller Zottenatrophie. In keinem Fall fanden sich bei ihm Hinweise auf eine exsudative Enteropathie; die intestinalen Disaccharidasen waren in allen untersuchten Fällen normal. D-Xylose-Test und Resorption von Vitamin B12 normalisierten sich auf Gabe von Pankreasfermenten. - HEULLY (60) untersuchte die Dünndarmschleimhautmorphologie bei dreißig Patienten mit chronischer Pankreatitis mittels Saugbiopsien und fand in sieben Fällen eine partielle und fokale Zottenatrophie; die übrigen dreißig waren unauffällig. MADANAGOPALAN und SHINER (72) fanden eine Verkürzung und Verbreiterung der Dünndarmzotten bei neun Patienten mit pankreatogener Steatorrhoe, und CHELI (24) beschrieb 1966 bei acht Patienten mit chronischer Pankreatitis bei Gallenwegserkrankungen das Vorliegen einer superficiellen Duodenitis in drei Fällen, eine atrophische Duodenitis in einem Fall und bei vier Patienten mit primär chronischer Pankreatitis eine superficielle Duodenitis in zwei und eine atrophische Duodenitis in einem Fall. BENSON (19) erwähnt eine pathologische D-Xylose-Resorption bei einem Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz und partieller Gastrektomie. Über einen Fall mit dem Bild einer exsudativen Enteropathie bei chronischer Pankreatitis aufgrund einer Chylusfistel berichteten RIVA et al. 1963 (97).

Pathologische Ergebnisse bei Untersuchungen der Vitamin-B12-Resorption sind von mehreren Autoren beschrieben worden. So fand VEEGER 1962 (120), daß sich die erniedrigte Ausscheidung des markierten Vitamin B12 im Schilling-Test bei Pankreasinsuffizienten einmal durch Zugabe von Bicarbonat, zum anderen durch Pankreasfermente steigern ließ.

TOSKES (1971) (114) und AENISHÄNSLIN (1974) (4) berichteten ebenfalls von einer Normalisierung der Absorption von Vitamin-B12-Intrinsic-Factor-Komplex unter Pankreasfermentsubstitution, wobei TOSKES das Trypsin als sogenannten Pancreatic Intrinsic Factor eruieren konnte (116). HENDERSON 1972 (58) und AENISHÄNSLIN 1974 (4) beschrieben eine spontane Normalisierung der Absorption nach Nahrungszufuhr und führten diese Tatsache auf eine Aktivierung der Pankreasrestfunktion durch das Essen zurück.

Eine Malabsorption von Gallensäuren bei Pankreasinsuffizienz aufgrund zystischer Fibrose beschrieb WEBER 1973 (125); auch hier besserten sich die Befunde nach Substitution mit Pankreasfermenten. Ätiologisch wurde eine Interferenz von nicht hydrolysierten Nahrungsfeiten und anderen Nahrungsbestandteilen mit der Gallensäureabsorption und damit eine Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs diskutiert.

Insgesamt finden sich nirgends Hinweise für eine generalisierte Dünndamstörung mit globaler Absorptionsinsuffizienz und Schleimhautschädigung, wie sie von primären Malabsorptionssyndromen wie der Gluten-Enteropathie bekannt sind.

b) Pankreasstörungen bei Dünndarmerkrankungen (vgl. Tabelle 13b)

Bereits 1943 beschrieb FARBER (45) erniedrigte Pankreasenzymaktivitäten im Duodenalsekret bei Kindern mit dem klinischen Bild eines Coeliakie-Syndroms; bei der Obduktion fanden sich verschiedene Grade einer Pankreasfibrose. ADLERSBERG und SCHEIN (2) berichteten 1947 über Untersuchungen an vierzig Patienten mit Malabsorptionssyndromen; auch hier fand sich in einigen Fällen autopsisch eine Pankreasfibrose.

NEWSOME (81) veröffentlichte 1948/49 Untersuchungen zur exokrinen Pankreasfunktion mittels Sekretin-Stimulation bei vier Patienten mit dem Bild einer einheimischen Sprue und einem Patienten mit tropischer Sprue; COMFORT (28) führte Sekretin-Tests mit Bestimmung von Volumen, HCO_3^- , Amylase, Trypsin und Lipase im Duodenalsekret bei dreizehn Patienten durch. Bei beiden Autoren fand sich in keinem Fall ein Anhalt für eine eingeschränkte Pankreasfunktion.

1950 berichtete McDOUGALL (75) über Untersuchungen zur Pankreasfunktion bei 165 Kindern mit verschiedenen gastrointestinalen Störungen mittels der Bestimmung der Pankreasenzyme im Duodenalsekret; bei zehn Kindern mit einem Coeliakie-Syndrom fanden sich Hinweise auf eine dissoziierte Pankreasinsuffizienz.

Umfassende Untersuchungen zur Pankreasfunktion bei gastrointestinalen Erkrankungen stammen von DREILING und Mitarbeitern (41), die 1953 über vierundzwanzig Fälle von einheimischer Sprue, dreißig Fälle von Colitis ulcerosa und fünf Fälle nicht näher klassifizierter Enteritis berichteten, bei denen ein Sekretin-Test durchgeführt wurde. Bei den Sprue-Patienten fand sich in einem Fall eine komplette, in einem Fall eine dissoziierte Pankreasinsuffizienz. Bei den Fällen mit Enteritis war die Pankreasinsuffizienz insgesamt fünfmal eingeschränkt. - 1957 beschrieb derselbe Autor (42) viermal einen pathologischen Sekretin-Test bei dreiunddreißig Patienten mit "Sprue-Syndrom" und vierzehn Patienten mit sogen. idiopathischer Steatorrhoe ungeklärter Genese.

Eine Einschränkung bezüglich der Diagnose "einheimische Sprue" oder "Sprue-Syndrom" ist bei den genannten Arbeiten insofern zu machen, als die Diagnose i.a. rein vom klinischen Aspekt gestellt wurde und ätiologisch sehr heterogene Krankheitsbilder umfaßte, die mit chronischen Assimilationsstörungen einhergingen. So beschreiben ADLERSBERG und SCHEIN (2) die pathologisch-anatomischen Dünndarmschleimhautbefunde sehr oft als völlig unauffällig, so daß in diesen Fällen möglicherweise gar keine Dünndarmerkrankung, ganz sicher aber keine Gluten-Enteropathie nach unserer heutigen Definition vorgelegen hat.

Der Zusammenhang von Coeliakie und glutenhaltiger Nahrung wurde erst 1950 bekannt (35), 1952 wurde erstmals die erfolgreiche Behandlung mittels glutenfreier Kost bei der Erwachsenen-Sprue beschrieben (36), 1954 erwähnte PAULLEY (88) die typische Schleimhautläsion bei Operationspräparaten, und erst seit den systematischen Untersuchungen von SHINER et al. (102, 106, 107, 108) 1957 gilt die flache Schleimhaut mit Zottenverlust als diagnostisches Kriterium der Sprue. Damit erst war die heute so definierte Gluten-Enteropathie von anderen Formen der Malassimilation abgegrenzt.

1963 beschreibt FITZGERALD (47) einen Fall von Gluten-Enteropathie in Kombination mit chronischer Pankreatitis, die diagnostisch verifiziert wurde durch den Nachweis von Pankreasverkalkungen einerseits und einem pathologischen Anstieg der Serum-Amylase nach Pankreozymin-Stimulation sowie erniedrigte Pankreasenzyme im Duodenalsekret andererseits.

BENSON (18) berichtet 1964 in einer Untersuchung über zweiunddreißig Sprue-Patienten von einer Patientin mit assoziierter Pankreasinsuffizienz, bei der sich Steatorrhoe und erhöhte Stickstoffausscheidung im Stuhl erst auf zusätzliche Gabe von Pankreasfermenten zurückbildeten.

PINK (91) beschreibt 1967 drei Fälle mit glutensensitiver Enteropathie, bei denen einmal autopsisch eine komplette Pankreasfibrose nachgewiesen werden konnte; bei den beiden anderen stützte sich die Diagnose einer exokrinen Pankreasinsuffizienz auf den pathologischen Ausfall eines durchgeführten Sekretin-Tests.

BANWELL (14), der die Amylasesekretion ins Duodenum unter kontinuierlicher Infusion von Sekretin als Maß für die exokrine Pankreasfunktion unter anderem an vier Patienten mit Sprue bestimmte, erhielt in zwei Fällen ein pathologisches Ergebnis. WORMSLEY (129) untersuchte die Wirkung von Sekretin auf die Bicarbonatsekretion und fand im Fall eines Patienten mit Gluten-Enteropathie eine leichte Einschränkung.

WEINSTEIN (126) berichtete 1968 von einem Fall mit dissoziierter Pankreasinsuffizienz und FERNANDEZ 1970 (46) von zwei Fällen mit kompletter Pankreasinsuffizienz bei Sprue, die sich jeweils ohne spezielle Therapie mit der Besserung der Dünndarmerkrankung auf glutenfreie Kost spontan zurückbildete. NOVIS (83) führte eine Pankreasstimulation mit Sekretin und Bestimmung von Volumen, Bicarbonat und Amylase bei neun Patienten mit Sprue durch und berichtete über pathologische Ergebnisse in sieben Fällen ohne genauere Angaben über die einzelnen Parameter.

AENISHÄNSLIN (3) bestimmte Trypsin im Duodenalsekret nach Stimulation des Pankreas mit der LUNDHschen Testmahlzeit (71) und fand die Sekretion bei einem Patienten mit Gluten-Enteropathie eingeschränkt, wobei zu diskutieren wäre, ob aus diesem Befund tatsächlich auf eine Störung der Pankreasfunktion

geschlossen werden kann, oder ob die fehlende Freisetzung der pankreasstimulierenden Hormone Sekretin und Pankreozymin aus der zerstörten Schleimhaut eine solche Insuffizienz nur vortäuscht. In diesem Fall müßte die Stimulation durch intravenöse Sekretin- und Pankreozymingabe zu einem normalen Ergebnis führen.

NIESSEN (82) führte Pankreozymin-Sekretin-Tests an Kindern mit gastroenterologischen Erkrankungen durch und diagnostizierte damit bei einem Säugling mit Coeliakie eine dissoziierte exokrine Pankreasinsuffizienz mit normalen Werten für Volumen, Bicarbonat und Trypsin bei eingeschränkter Sekretion von Amylase, Lipase und Chymotrypsin. Eine Besserung der Symptomatik konnte erreicht werden durch kombinierte Therapie mit glutenfreier Kost, Disaccharid-Karenz und Gabe von Pankreasfermenten.

c) Kombinierte Störungen aus anderen Ursachen

FORELL (49) beschrieb 1968 einen Fall, in dem funktionelle Motilitätsstörungen des Duodenum auf mechanischem Weg zu einer Störung des Abflusses des Pankreassekrets und in der Folge zu chronischer Entzündung mit Einschränkung der Funktion der Bauchspeicheldrüse führten.

LEGGE (69) erwähnte 1971 eine Pankreatitis als Komplikation eines Morbus CROHN des Duodenum, die ebenfalls mechanisch entstanden sein dürfte. Bekannt sind Malabsorptionssyndrome mit Zerstörung der Dünndarmschleimhaut bei Hypogammaglobulinämie, und auch hierbei kann es zur exokrinen Pankreasinsuffizienz kommen (61).

Darüberhinaus sind Schädigungen des Dünndarms wie des Pankreas möglich bei Rechtsherzinsuffizienz mit chronischer venöser Stauung, Urdämie und Systemerkrankungen (84, 109, 128).

E. DISKUSSION

1. Mögliche Mechanismen für die Entstehung von Absorptionsstörungen bei exokriner Pankreasinsuffizienz

a) Reduktion der Zottenhöhe bei Fehlen von Pankreassekret

Experimentell konnte ALTMANN 1971 zeigen (6), daß ein das Zottenwachstum positiv beeinflussender Faktor im Pankreassekret enthalten ist; bei Implantation des Ductus pancreaticus ins Ileum kam es dort zur Zottenvergrößerung, während die Villi in Duodenum und Jejunum bei fehlendem Kontakt mit dem Sekret an Größe abnahmen.

Den morphologischen Befund einer Verkürzung, Verplumpung und gelegentlichen Verklumpung der Zotten bis zur partiellen Zottenatrophie beschrieben MADANAGOPALAN und SHINER (72,108) anhand von Dünndarmbiopsien bei Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz. Auch andere Autoren berichteten über Veränderungen der Dünndarmschleimhaut im Sinne partieller und fokaler Zottenatrophie und atrophischer Duodenitis (12,13, 24,60), die - den ALTMANNschen Untersuchungen zufolge - mit dem Fehlen ausreichender Mengen an Pankreasenzymen bzw. das Zottenwachstum fördernder Faktoren in Zusammenhang zu bringen sein könnten (6,7).

Eine Abnahme der Zottengröße in weiterer Ausdehnung würde wiederum eine Verkleinerung der Resorptionsoberfläche zur Folge haben und damit möglicherweise auch zur Einschränkung der Resorption einzelner Substanzen führen.

So könnte bei sekundärer Pankreasinsuffizienz im Rahmen eines Malabsorptionssyndroms bei Sprue möglicherweise auch die Pankreasinsuffizienz eine Restitution der Schleimhautstruktur und der normalen Absorptionsvorgänge trotz strenger Glutkenarenz beeinträchtigen.

Wenn die Zottenverkürzung bei primär Pankreasinsuffizienten kein konstanter Befund ist, so mag das daran liegen, daß im allgemeinen bei den meisten

Patienten entweder eine Restfunktion des Pankreas noch erhalten ist oder aber bereits eine Substitution mit Pankreasfermenten stattfindet, die die komplette Insuffizienz - z.B. bei Pankreatektomie - ohnehin erfordert.

b) Reizung der Dünndarmschleimhaut durch fehlende Neutralisation des Mageninhalts

Eine weitere Möglichkeit der Dünndarmschädigung bei Pankreasinsuffizienz wäre die chronische Irritation der Mucosa durch den sauren Mageninhalt bei fehlender Neutralisation aufgrund der unzureichenden hydrokinetischen Funktion des exokrinen Pankreas. Beschrieben wurde dieser Mechanismus beim Zollinger-Ellison-Syndrom (105), bei dem es im Zusammenhang mit der peptischen Aktivität und dem niedrigen pH ebenfalls zur Reduktion der Zottenhöhe sowie zur entzündlichen Infiltration der Lamina propria kommen kann. In der Tat finden sich Veränderungen im Sinne einer chronischen Duodenitis und Jejunitis mit zelliger Infiltration im Gefolge chronischer Pankreatitiden (25,60), wenn auch nicht als konstante Befunde.

Auch in einem der eigenen Fälle konnte die Diagnose einer chronischen Jejunitis gestellt werden, wobei allerdings die Ursache auch eine bakterielle Besiedlung gewesen sein könnte.

In anderen Untersuchungen wiederum ergab sich kein Hinweis auf eine morphologische Schleimhautschädigung bei chronischer Pankreatitis.

c) Störungen im Bereich des gastrointestinalen Endokriniums

Die das Pankreas stimulierenden Hormone Sekretin und Pankreozymin sowie das in den Alpha-Zellen und auch enteral gebildete Glucagon wirken mit im geordneten Zusammenspiel der gastrointestinalen Motilität; Sekretin und Glucagon hemmen, Pankreozymin fördert die Peristaltik (34,38,54,56,64,87). Bei fortgeschrittener chronischer Pankreatitis mit exokriner und endokriner Insuffizienz kommt es zu einem Defizit an Glucagon einerseits und möglicherweise auch zu einer Erhöhung des Pankreozyminspiegels andererseits (57), was wiederum zu einer Störung der Peristaltik und damit zu chronischer Irritation des Dünndarms führen könnte mit folgender Beeinträchtigung der Absorptionsleistung.

d) Störung der Resorption von Vitamin B₁₂

Relativ häufig soll sich nach den Angaben in der Literatur bei der exokrinen Pankreasinsuffizienz eine Malabsorption von Vitamin-B₁₂-Intrinsic-Factor-Komplex im Ileum finden (4,114,115,120). Bei den eigenen untersuchten Patienten bestand eine solche Absorptionsstörung nur in einem Fall und konnte hier möglicherweise auch durch die vorhandene bakterielle Besiedlung des Dünndarms bedingt gewesen sein.

Nach TOSKES beruht diese Störung auf einem Mangel an Trypsin (116), und im allgemeinen läßt sich dieser Defekt durch die Substitution von Pankreasenzym prompt beheben (4,115,117).

e) Exsudative Enteropathie

Bei drei der sechs eigenen untersuchten Patienten fanden sich im ⁵¹Cr-Albumin-Exkretionstest (123) Hinweise für einen pathologischen enteralen Eiweißverlust. Dieser Befund war insofern erstaunlich, als die Hinweise auf das Vorliegen einer exsudativen Enteropathie in der Literatur vergleichsweise spärlich sind (90,123). BANK (13) fand sie in seinen Untersuchungen in keinem Fall. RIVA et al. (97) berichteten 1963 von einem Patienten mit Chylusfistel bei chronischer Pankreatitis, über die es zu ständigem Verlust von Proteinen in den Darm kam, der klinisch als exsudative Enteropathie imponierte.

Doch auch abgesehen von einer dieserart mechanisch entstandenen Quelle für intestinalen Proteinverlust wäre eine erhöhte enterale Ausscheidung des ⁵¹Cr-Albumins erklärbar, wenn man bedenkt, daß die Ausscheidung von Serumproteinen ins Darmlumen ein normaler Vorgang ist (5). Diese Proteine werden im Darm wie die durch die Nahrung zugeführten Eiweiße auch hydrolysiert und gelangen als Aminosäuren wieder zur Absorption. Bei Fehlen ausreichender Mengen an proteolytischen Fermenten, wie es bei der kompletten Pankreasinsuffizienz der Fall ist, könnte dann zumindest ein Teil der ausgeschiedenen Serumproteine nicht der Reabsorption zugänglich gemacht werden, was im ⁵¹Cr-Exkretionstest als exsudative Enteropathie erscheinen würde.

Die konsequente ausreichende Substitution mit geeigneten Pankreasfermentpräparaten müßte dann zur Besserung bzw. zum Verschwinden des Symptoms der exsudativen Enteropathie führen, was klinisch noch nachzuweisen wäre.

f) Pathogenese der Diarrhoen bei Pankreasinsuffizienz

Den Diarrhoen bei Pankreasinsuffizienz, die ein recht häufiges Symptom sind, könnten folgende Mechanismen zugrunde liegen: eine Zunahme der Peristaltik einmal durch vermehrte Darmfüllung bei fehlender Hydrolyse und folglich mangelhafter Absorption der Nahrungsbestandteile, zum anderen durch die vermehrte Sekretion von dem die Darmmotorik fördernden Pankreozymin (57), sowie - als dritte Möglichkeit - die pankreasinsuffizienzbedingte Malabsorption von Gallensäuren durch Interferenz mit unhydrolysierten Fetten (125).

2. Mögliche Mechanismen der Entstehung einer Pankreasinsuffizienz bei Gluten-induzierter Enteropathie und anderen generalisierten Malabsorptionssyndromen

Eine Beeinträchtigung der Pankreasfunktion ist bei Dünndarmerkrankungen auf drei Wegen denkbar.

a) Mechanische Ursachen

Störungen der Peristaltik, Reflux von Duodenalinhalt und möglicherweise dadurch bedingter Sekretstau können - über den Weg einer chronischen entzündlichen Reaktion des Pankreas - zur allmählichen Zerstörung der Drüse mit konsekutiver Insuffizienz führen, vergleichbar der chronischen Pankreasirritation bei Gallenwegserkrankungen.

Beschrieben worden ist dieser Weg der Pankreasschädigung bei der Enteritis regionalis CROHN im Bereich des Duodenum (69) sowie bei funktionellen Motilitätsstörungen des Duodenum (49), nicht diskutiert wurde die Möglich-

keit bisher bei der Gluten-Enteropathie. Allerdings fehlten bei den anderen Erkrankungen i.a. auch nicht die charakteristischen pankreatitischen abdominalen Beschwerden, die bei den in der Literatur beschriebenen Fällen mit Sprue oder Coeliakie in keinem Fall erwähnt wurden (18,46,75,83,91). So scheint der Weg zur exokrinen Pankreasinsuffizienz über rezidivierende bzw. chronisch entzündliche Aktivitäten im Pankreas bei dieser Erkrankung zumindest ungewöhnlich zu sein.

b) Eiweißmangel

Das Pankreas ist das Organ mit der höchsten Proteinsyntheserate des Organismus. Mangel an Proteinen beeinträchtigt einerseits die Regeneration des Pankreas wie die aller schnell regenerierenden Organe, zum anderen fehlen die nötigen Aminosäuren zur Produktion der Verdauungsenzyme.

Klinisch (77,92,111,112,113) und experimentell (66,127) ließ sich bestätigen, daß Proteinmangel zu einer - meist reversiblen - exkretorischen Insuffizienz des Pankreas führt, die sich auf ausreichende Eiweißzufuhr spontan völlig zurückbildet (15). Morphologisch konnte dabei eine Fibrose der Drüse nachgewiesen werden (85,92,105,104,121). Bei weniger fortgeschrittenen Fällen fehlten lediglich die Zymogengranula (113,127). Ebenso wurde eine signifikante Korrelation zwischen Enzym-Output und Serumalbumin-Konzentration beschrieben (15).

Die unbehandelte Gluten-Enteropathie führt im allgemeinen zu einem erheblichen Proteinmangel mit Oedem- und gelegentlich Ascitesbildung, da einmal eine Proteinmalabsorption, zum anderen auch häufig zusätzlich eine exsudative Enteropathie vorliegt (86). Die Serumalbuminkonzentrationen liegen meist unter 3 g %.

Auch die Restitution ohne spezielle Therapie bei Besserung der Sprue auf glutenfreie Diät mit Normalisierung des Gesamtbildes (46) läßt die Rolle des Proteinmangels bei der Entstehung einer zusätzlichen Pankreasinsuffizienz denkbar erscheinen.

Andererseits scheint die alleinige Beseitigung der Hypoproteinämie oft nicht ausreichend zu sein, um eine Restitution der Pankreasfunktion zu erreichen. So berichtet BENSON (18) von einem Fall, bei dem die Glutenrestriktion zwar klinisch zu einer Besserung der Sprue-Symptomatik führte, die Steatorrhoe aber weiter bestehen blieb. Eine Besserung erfolgte erst auf zusätzliche Gabe von Pankreasenzymen; die Untersuchung mittels Sekretin-Test bestätigte die Annahme einer exokrinen Pankreasinsuffizienz. PINK (91) beschreibt drei Patienten mit Pankreasinsuffizienz bei Sprue, bei denen sich trotz glutenfreier Kost keine befriedigende Besserung des Krankheitsbildes erreichen ließ. In einem eigenen Fall bestand eine komplette exokrine Pankreasinsuffizienz trotz normalen Serumproteingehalts und bereits längerfristig eingehaltener glutenfreier Diät bei ebenfalls weiterbestehender Malabsorption im Spiegel der Dünndarmfunktionsuntersuchungen. In diesen Fällen müßte ein über längere Zeit wirksamer Proteinmangelzustand zu einer irreversiblen Pankreasschädigung geführt haben (17), falls nicht ein weiterer Mechanismus eine Rolle spielen könnte.

c) Mangel an Sekretin und Pankreozymin

Bei Eintritt des sauren Speisebreis in den Dünndarm werden aus der intakten Schleimhaut u.a. die beiden intestinalen Hormone freigesetzt, die die Sekretion von Wasser und HCO_3^- einerseits und Enzymen des Pankreas andererseits stimulieren. Fehlen Sekretin und Pankreozymin bei Zerstörung der Schleimhaut oder fehlt der Reiz für ihre Freisetzung, wie dies bei BII-Magenresektionen vorkommt (8,122,130) so entfällt die hormonelle Stimulation des Pankreas, und die Abgabe größerer Mengen von Bauchspeichel unterbleibt. Der fehlende Sekretionsreiz führt zunächst zu einer Eindickung des Sekrets, was bei exogener Stimulation im Pankreozymin-Sekretin-Test einen höheren Enzym-Output auf Sekretin als auf Pankreozymin im Sinne eines Auswasch-Effekts zur Folge hat (122). So ließe sich auch der Befund bei dem Patienten Nr.9 der eigenen Untersuchungen erklären.

Bei über längere Zeit fehlender Stimulation führt das eingedickt in den Gängen liegenbleibende Sekret zur Gangdilatation, Dilatation und schließlich Atrophie der Acini und damit zu irreversibler Zerstörung des Pankreasparenchyms (7). Dies würde erklären, warum in manchen Fällen trotz Therapie der Darmerkrankung und ausgeglichenem Proteinhaushalt die exokrine Pankreasinsuffizienz bestehenbleibt und zur endgültigen Beseitigung der Malassimilationssymptomatik die zusätzliche Substitution mit Pankreasenzymen erforderlich macht.

Ferner wird damit die Beurteilbarkeit der Pankreasfunktion mittels intraduodenaler Applikation von Aminosäurengemischen oder Gabe von Testmahlzeiten bei Magen-Darm-Erkrankungen eingeschränkt, da in diesem Fall die mangelhafte Stimulation des Pankreas durch ungenügende Freisetzung gastrointestinaler Hormone aus der geschädigten Schleimhaut eine Pankreasinsuffizienz vortäuschen kann, während die intravenöse Gabe von Sekretin und Pankreozymin zu einer normalen Reaktion des Pankreas führen würde, zumindest bei den frühen Fällen, in denen es noch nicht zu einer Schädigung der Drüse gekommen ist (55).

Für die Pankreasinsuffizienz bei Glutenenteropathie scheinen hauptsächlich die beiden letztgenannten Mechanismen in Frage zu kommen, zumal sich auch in der Literatur kein Hinweis auf eine Symptomatik im Sinne einer entzündlichen Pankreaserkrankung findet. Motilitätsstörung und mechanische Abflußbehinderung scheinen für eine Pankreasstörung eher bei anderen Erkrankungen eine Rolle zu spielen, so z.B. bei Systemerkrankungen wie der Sklerodermie oder auch beim Morbus CROHN (69).

F. DIAGNOSTISCHE UND THERAPEUTISCHE KONSEQUENZEN

Aufgrund der bisherigen Ausführungen läßt sich sagen, daß Störungen der intestinalen Absorption im Gefolge einer exokrinen Pankreasinsuffizienz auf der einen Seite zwar vorkommen können, aber nicht obligat sind und auch kaum je zu einer generalisierten Malabsorption führen, wie sie bei primären Dünndamerkrankungen auftreten kann. Die meisten Störungen sind geringfügig, lassen sich durch die Substitution mit Pankreasenzymen beheben und bilden damit nur selten eine therapieerschwerende Komplikation bei der chronischen Pankreatitis.

Auf der anderen Seite kann eine sekundäre Pankreasinsuffizienz, besonders bei irreversibler Schädigung des Organs bei lange bestehender Dünndamerkrankung den Erfolg der Therapie der Primärkrankheit - hier der Gluten-Enteropathie - durchaus einschränken, und es sollte neben einer nicht konsequent eingehaltenen Glutenkarenz im Falle eines Nichtansprechens auf die Behandlung auch das zusätzliche Vorliegen einer sekundären Pankreasinsuffizienz bedacht werden (71), die durch einen Pankreozymin-Sekretin-Test zu verifizieren oder auszuschließen wäre und durch zusätzliche Substitution von Pankreasfermenten sehr einfach behoben werden kann.

G. ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSS

In der vorliegenden Arbeit sollte, ausgehend von einigen eigenen Beobachtungen, untersucht werden, ob und inwieweit sich bei der engen Verflechtung der Funktionen der gastrointestinalen Organe Dünndarm und Pankreas gegenseitig beeinflussen können, einmal bei primärer Erkrankung des Dünndarms wie der Gluten-Enteropathie, zum anderen bei primärer Schädigung des Pankreas bei chronischer Pankreatitis. Es konnte gezeigt werden, daß es bei exokriner Insuffizienz des Pankreas zu gewissen Malabsorptionserscheinungen und morphologischen Schädigungen der Dünndarmschleimhaut kommen kann, daß diese Störungen aber im allgemeinen keine bedeutende Rolle spielen und vor allem meist durch ausreichende Substitution von Pankreasenzymen beseitigt werden können.

Andererseits kann im Rahmen eines Malabsorptionssyndroms und einer Zerstörung der Dünndarmmucosa eine exokrine Pankreasinsuffizienz auftreten, die am ehesten auf der Basis eines Proteinmangels und des Fehlens von Pankreozymin und Sekretin, weniger wahrscheinlich aufgrund mechanischer Irritation entsteht.

Therapeutisch empfiehlt sich primär in jedem Fall die korrekte Behandlung der Grunderkrankung, die in den meisten Fällen auch zum Rückgang der sekundären Störungen führt. In Falle einer Pankreasinsuffizienz bei Gluten-Enteropathie oder anderen Dünndarmerkrankungen kann, besonders wenn es sich bereits um eine irreversible Schädigung der Bauchspeicheldrüse handelt, auch die zusätzliche Substitution mit Pankreasenzymen erforderlich sein.

H. LITERATURVERZEICHNIS

1. Abdel[il], A.B., Desnuelle, P.: Sur l'adaptation des enzymes exocrines du pancréas à la composition du régime. *Biochim. Biophys. Acta* 81, 136 (1964)
2. Adlersberg, D., Schein, J.: Clinical and pathologic studies in sprue. *J.A.M.A.* 134, 1459 (1947)
3. Aenishänslin, W.A., Kayasseh, L., Stalder, G.A.: Die Pankreasfunktionsprüfung mit dem Lundh-Test. *Dtsch. Med. Wschr.* 98, 2192 (1973)
4. Aenishänslin, H.W., Stalder, G.A.: Malabsorption von Vitamin B12 bei exokriner Pankreasinsuffizienz. *Dtsch. Med. Wschr.* 99, 2033 (1974)
5. Alpers, D.H., Kinzie, J.L.: Regulation of small intestinal protein metabolism. *Gastroenterology* 64, 471 (1973)
6. Altmann, G.G.: Influence of bile and pancreatic secretions on the size of the intestinal villi of the rat. *Am. J. Anat.* 132, 167 (1971)
7. Altmann, G.G.: Demonstration of a morphological control mechanism in the small intestine. Role of pancreatic secretions and bile. In: *Intestinal Adaptation*, ed. by H. Dowling and E.O. Riecken, F.K. Schattauer Verl., S. 75 (1974)
8. Arras, H., Walther, W.: Malabsorptionssyndrom nach B11-Resektion. *Med. Klin.* 63, 623 (1968)
9. Ammann, R., Akovbiantz, A., Deyhle, P., et al.: Diagnose und Therapie der chronischen Pankreatitis. *Dtsch. Med. Wschr.* 99, 2057 (1974)
10. Arvanitakis, C., Olsen, W.A.: Intestinal mucosal disaccharidases in chronic pancreatitis. *Am. J. Dig. Dis.* 19, 417 (1974)
11. Bank, S., Marks, I.N., Moshal, M.G., et al.: The pancreatic function test-method and normal values. *S. Afr. Med. J.* 37, 1061 (1963)
12. Bank, S.: Gastric, intestinal, and hepatic function in pancreatitis. *Proc. IIIrd Congr. Gastroenterol.* 4, 412 (1967)
13. Bank, S., Marks, I.N., Barbezat, G.: Small bowel function and structure in pancreatic steatorrhea. *Proc. VIII Intern. Congr. Gastroent.*, S. 777, Prag 1968
14. Banwell, J.G., Northam, B.E., Cooke, W.T.: The secretory response of the human pancreas to continuous i-v. cecekin. *Gut* 8, 380 (1967)
15. Barbezat, G.O.: The exocrine pancreas and protein-calorie malnutrition. *S. Afr. Med. J.* 41, 84 (1967)
16. Bartholomew, L.G., Comfort, M.W.: Chronic pancreatitis without pain. *Gastroenterology* 31, 727 (1956)

17. Becker, V.: Die morphologische Reaktionsweise der Bauchspeicheldrüse bei nichtpankreatischen Erkrankungen. *Inn. Med.* 2, 122 (1974)
18. Benson, G.D., Kowlessar, O.D., Sleisenger, M.H.: Adult celiac disease with emphasis upon response to glutenfree diet. *Medicine* 43,1 (1964)
19. Benson, J.A.Jr., Culver, P.J., Ragland, S., et al.: The D-Xylose absorption test in malabsorption syndromes. *New. Engl. J. Med.* 256, 335 (1957)
20. Bergoz, R., Bolte, J.P., Meyer zum Büschenfelde, K.H.: Trehalose tolerance test - its value as a test for malabsorption. *Scand. J. Gastroent.* 8, 657 (1973)
21. Bolte, J.P., Schönhage, F., Förster, E., Knolle, J., Meyer zum Büschenfelde, K.H.: Zur diagnostischen Bedeutung der Trehalosebelastung bei Mal-assimilationssyndroms. *Dtsch. Med. Wschr.* 98, 1358 (1973)
22. Booth, C.C.: Pathophysiologie der Dünndarmresorption. *Internist* 7, 197 (1966)
23. Brow, J.R., Parker, F., Rubin, C.E.: Celiac sprue and the sprue-like lesion of dermatitis herpetiformis - separate of related entities? *Gastroenterology* 54, 1223 (1968)
24. Cheli, R.: Duodenal biopsy in chronic pancreatitis. *Tijdschr. Gastroent.* 9, 363 (1966)
25. Cheli, R.: Données biopsiques du duodenum et du jéjunum au cours des pancréatites chroniques. *Rev. Med. Chir. Mal. Foie* 46, 201
26. Chung, R.S.K., Fromm, D., Trencis, L. et al.: Gastric and pancreatic responses to jejunal distention. Effects of extracorporeal mesenteric vascular perfusion. *Gastroenterology* 59, 387 (1970)
27. Clodi, P.H.: Untersuchungen zur Physiologie und Pathophysiologie der intestinalen Absorption beim Menschen. *Z. f. Gastroenterologie* 9, 491 (1971)
28. Comfort, M.W. et al.: External pancreatic secretion as measured by the secretin test in patients with idiopathic steatorrhea. *Gastroenterology* 13, 135 (1949)
29. Creamer, B.: Influence of cell turnover on villous morphology. In: *Intestinal Adaptation*, ed. by R.H. Dowling and E.O. Riecken, F.K. Schattauer Verl. 1974, S. 5
30. Croft, D.N., Loehry, C.A., Creamer, B.: Small-bowel cell loss and weight loss in the celiac syndrome. *Lancet* II, 68 (1968)
31. Crosby, W.H., Kugler, H.W.: Intraluminal biopsy of the small intestine. The intestinal biopsy capsule. *Amer. J. Dig. Dis.* 2, 236 (1957)
32. Dahlqvist, A.: Method for assay of intestinal disaccharidases. *Analyt. Biochem.* 7, 18 (1964)
33. Debas, H.T., Grossmann, M.I.: Pure cholecystokinin: pancreatic protein and bicarbonate response. *Digestion* 9, 469 (1973)

34. Demling, L.: Physiologie der Oberbauchleinheit. Dtsch. Med. Wschr. 99, 1029 (1974)
35. Dicke, W.K.: Coeliac disease. Investigation of the harmful effects of certain types of cereal on patients with coeliac disease. Habil. schr. Reichsuniv. Utrecht 1950
36. Dicke, W.K., Weijers, H.A., van de Kamer, J.H.: Coeliac disease. II. The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease. Acta paed. scand. 42, 34 (1953)
37. DiMagno, E.P., et al.: Relation between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. New Engl. J. Med. 288, 813 (1973)
38. Dinoso, V. Jr., et al.: Intestinal mucosal hormones and motor function of the stomach in man. J. Appl. Physiol. 26, 326
39. Dollinger, H.C., et al.: Effect of pentagastrin, secretin, and cholecystokinin-pancreozymin on water, electrolyte and glucose absorption in the human jejunum. Vth World Congress of Gastroenterology, Mexico, S. 274 (1974)
40. Doniach, I., Shiner, M.: Duodenal and jejunal biopsies. II. Histology. Gastroenterology 33, 71 (1957)
41. Dreiling, D.A.: Studies in pancreatic function V. Gastroenterology 24, 540 (1953)
42. Dreiling, D.A.: The pancreatic secretion in the malabsorption syndrome and related malnutrition states. J. Mt. Sinai Hosp. 24, 243 (1957)
43. Emons, D., Bohm, E.R., Rotthauwe, H.W.: Ergebnisse einer Nachuntersuchung von Coeliakie-Patienten. Dtsch. Med. Wschr. 99, 1847 (1974)
44. Evans, W.A., Wollager, E.E.: Incidence on severity of nutritional deficiency in chronic exocrine pancreatic insufficiency: comparison with non tropical sprue. Am. J. Dig. Dis. 11, 594 (1966)
45. Farber, S., Shwachmann, H., Maddock, Ch. L.: Pancreatic function and disease in early life. I. Pancreatic enzyme activity and the celiac syndrome. J. Clin. Invest. 22, 827 (1943)
46. Fernandez, L.B., DePaula, A., Prizont, R., et al.: Exocrine pancreatic insufficiency secondary to gluten enteropathy. Am. J. Gastroenterol. 53, 564 (1970)
47. Fitzgerald, O., et al.: A clinical study of chronic pancreatitis. Gut 4, 193 (1963)
48. Flick, A.L., Quinton, W.E., Rubin, C.E.: Peroral hydraulic biopsy tube for multiple sampling at any level of gastro-intestinal tract. Gastroenterology 40, 120 (1961)

49. Forell, M.M.: Motilitätsstörungen des Duodenums und ihr Einfluß auf die Pankreasfunktion. VIIIth Inter. Congr. Gastroent., Prag, 1968
50. Forell, M.M., Stahlheber, H.: Gallenwege und exokrines Pankreas. In: Siegenthaler: Pathophysiologie, S. 770 (1973)
51. Forell, M.M., Stahlheber, H., Otte, M.: Erkrankungen der Verdauungsorgane und ihr Einfluß auf die Pankreassekretion. Dtsch. Med. Wschr. 94, 1097 (1969)
52. Fromm, H., Thomas, P.J., Hofmann, A.F.: Sensitivity and specificity in tests of distal ileal function: prospective comparison of bile acid and vitamin B12 absorption in ileal resection patients. Gastroenterology 64, 1077 (1973)
53. Gardner, J.D., Brown, M.S., Laster, L.: The columnar epithelial cell of the small intestine: digestion and transport. New Engl. J. Med. 283, 1196, 1264, 1317 (1970)
54. Gleeson, M.H., Bisom, S.R., Polak, J.M., et al.: Endocrine tumour in the kidney affecting small bowel structure, motility and absorptive function. Gut 12, 773 (1971)
55. Go, V.L.W., et al.: Maldigestion secondary to pancreatic insufficiency. Vth World Congr. Gastroent., Mexico, S. 37 (1974)
56. Gutiérrez, J.C., Chey, W.Y., Dinoso, V.P.: Actions of cholecystokinin and secretin on the motor activity of the small intestine in man. Gastroenterology 67, 35 (1974)
57. Harvey, R.F., et al.: A radioimmunoassay for Cholecystokinin-pancreozymin. Lancet II, 826 (1973)
58. Henderson, J.T.: Does malabsorption of vitamin B12 occur in chronic pancreatitis? Lancet II, 241 (1972)
59. Herskovic, T.: The exocrine pancreas in intestinal malabsorption syndromes. Amer. J. Clin. Nutr. 21, 520 (1968)
60. Heully, F., et al.: Etude de la muqueuse duodéno-jéjunale au cours des pancréatites chroniques. Proc. VIIIth Congr. Gastroent., Prag, 1968, S. 1239
61. Hughes, W.S., Cerda, J.J., Holtzapfle, Ph., et al.: Primary hypogammaglobulinaemia and malabsorption, Ann. Int. Med. 74, 903 (1971)
62. James, O.: The Lundh test. Gut 14, 582 (1973)
63. Jeffries, G.H., Weser, E., Sleisenger, M.H.: Malabsorption. Gastroenterology 56, 777 (1969)
64. Jung, F.T., Greengard, H.: Response of the isolated gallbladder to cholecystokinin. Am. J. Physiol. 103, 275 (1933)
65. Klein, U.E., Walpurger, G.: Biochemical and enzyme cytochemical findings in the human small intestinal mucosa in malabsorption syndromes. Digestion 4, 205 (1971)

66. Klotz, A.P., Murdock, A.L., Svoboda, D.J.: The effect of protein deprivation on pancreatic function in young animals and on animals in utero. *Am. J. Dig. Dis.* 17, 399 (1972)
67. Kravetz, R.E., Spiro, H.M.: Gastric secretion in chronic pancreatitis. *Ann. Int. Med.* 63, 776 (1965)
68. Krone, C.L., Theodor, E., Sleisenger, M.H., et al.: Studies on the pathogenesis of malabsorption: lipid hydrolysis and micelle formation in the intestinal lumen. *Medicine* 47, 89 (1968)
69. Legge, D.A., Hoffmann, A.N., Carlson, H.C.: Pancreatitis as a complication of regional enteritis of the duodenum. *Gastroenterology* 61, 834 (1971)
70. Lehnert, P., et al.: Studies on the elimination of secretin and cholezystokinin with regard to the kinetics of exocrine pancreatic secretion. *Digestion* 11, 51 (1974)
71. Lundh, G.: Pancreatic exocrine function in neoplastic and inflammatory disease: a simple and reliable new test. *Gastroenterology* 42, 275 (1962)
72. Madanagopalan, N., Shiner, M., Rowe, B.: Measurements of small intestinal mucosa obtained by peroral biopsy. *Amer. J. Med.* 38, 42 (1965)
73. Mainz, D.L., Black, O., Webster, P.D.: Hormonal influences on pancreatic growth. *Gastroenterology* 64, A-83/766 (1973)
74. Malagelada, J.R., et al.: Pancreatic and biliary secretions are regulated by rate of fatty acid absorption. *Gastroenterology* 64, A-84/767 (1973)
75. McDougal, C.: Clinical evaluation of abnormal enzyme content in the pancreatic juice of children. *Pediatrics* 5, 114 (1950)
76. McIver, C.: Gluten-free diet in idiopathic steatorrhea. *Lancet* II, 1112 (1952)
77. Mezey, E., et al.: Pancreatic function and intestinal absorption in chronic alcoholism. *Gastroenterology* 59, 657 (1970)
78. Mielke, F., Beger, H.G., Schirop, Th.: Digestive und inkretorische Funktionen nach partieller Duodenopankreatektomie. *Dtsch. Med. Wschr.* 100, 171 (1975)
79. Miettinen, T.A.: Intestinal and fecal bile acids in malabsorption. *Lancet* II, 358 (1968)
80. Moreaux, J., Bismuth, H.: Les complications spléniques des pancréatites chroniques. A propos de 5 observations. *Presse médicale* 77, 1467 (1969)
81. Newsome, J.: The secretion test of pancreatic function and its use in steatorrhea. *Gastroenterologia* 74, 257 (1948/49)
82. Niessen, K.H., et al.: Untersuchung der Pankreas- und Gallenfunktion bei Säuglingen und Kindern. II. Befunde bei Patienten mit Coeliakie, Mucoviscidose und exokriner Pankreasinsuffizienz. *Z. Kinderheilk.* 116, 291 (1974)

83. Novis, B.H., Bank, S., Marks, I.N.: Exocrine pancreatic function in intestinal malabsorption and small bowel disease. *Am. J. Dig. Dis.* 17, 489 (1972)
84. Olsen, W.A.: A practical approach to diagnosis of disorders of intestinal absorption. *New Engl. J. Med.* 285, 1358 (1971)
85. Paradisi, F., Cavazzutti, F.: Exocrine pancreas and experimental dietary lesions. *Gastroenterologia* 103, 1 (1965)
86. Parkins, R.A.: Protein-losing enteropathy in sprue syndrome. *Lancet* II, 1366 (1960)
87. Paul, F.: Quantitative Untersuchungen der Wirkung von Pankreas-Glucagon und Sekretin auf die Magen-Darm-Motorik mittels elektromanometrischer Simultanregistrierungen beim Menschen. *Klin. Wochschr.* 52, 983 (1974)
88. Paulley, J.W.: Observations on the aetiology of idiopathic steatorrhea. *Brit. Med. J.* II, 1318 (1954)
89. Pearse, A.G.E.: The gut as an endocrine organ. In: *Intestinal Adaptation*, ed. by H. Dowling and E.O. Riecken, S. 21 (1974)
90. Pierce, A.W. Jr.: Exsudative enteropathy. *J. Okla. Med. Ass.* 63, 146 (1970)
91. Pink, I.J., Creamer, B.: Response to a gluten-free diet of patients with the celiac syndrome. *Lancet* I, 300 (1967)
92. Pitchumoni, C.S.: Pancreas in primary malnutrition disorders. *Am. J. Clin. Nutr.* 26, 374 (1973)
93. Plotkin, G.R., Isselbacher, K.J.: Secondary disaccharidase deficiency in adult celiac disease (non-tropical sprue) and other malabsorption states. *New Engl. J. Med.* 271, 1033 (1964)
94. Riecken, E.O., et al.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage der Spezifität der Dünndarmschleimhautveränderungen bei der einheimischen Sprue. *Klin. Wochenschr.* 47, 202 (1969)
95. Riecken, E.O. et al.: Die normale Dünndarmschleimhaut und ihre Veränderungen bei einheimischer Sprue. Morphologische und histochemische Befunde. *Dtsch. Med. Wschr.* 95, 2295 (1970)
96. Riecken, E.O.: Klinisch-chemische Dünndarmdiagnostik. In: Ottenjann: *Optimierte rationelle Diagnostik in der Gastroenterologie*, 1973, S. 39
97. Riva, G. et al.: Proteinverlierende Gastroenteropathien. *Klinik und Pathophysiologie*, *Prot. Biol. Fluids* 11, 168 (1963)
98. Robinson, J.W.: Experimental intestinal malabsorption states and their relation to clinical syndromes. *Klin. Wochschr.* 50, 173 (1972)
99. Rothauwe, H.W., Emons, D., Flatz, G.: Die Häufigkeit der Lactose-Intoleranz bei gesunden Erwachsenen in Deutschland. *Dtsch. Med. Wschr.* 97, 376 (1972)

100. Rubin, C.F., et al.: Studies of celiac disease. I. The apparent identical and specific nature of the duodenal and proximal jejunal lesion in celiac disease and idiopathic sprue. *Gastroenterology* 38, 28 (1960)
101. Rubin, C.E., Dobbins, W.O. III.: Peroral biopsy of the small intestine: a review of its diagnostic usefulness. *Gastroenterology*, 49, 670 (1965)
102. Sakula, J., Shiner, M.: Celiac disease with atrophy of the small-intestine mucosa. *Lancet* II, 876 (1957)
103. Sarles, H. et al.: Observations on 205 confirmed cases of acute pancreatitis, recurring pancreatitis, and chronic pancreatitis. *Gut* 6, 545 (1965)
104. Shaper, A.G.: Chronic pancreatic disease and protein malnutrition. *Lancet* I, 1223 (1960)
105. Shimoda, S.S., Rubin, C.E.: The Zollinger-Ellison Syndrome with steatorrhea. *Gastroenterology* 55, 695 (1968)
106. Shiner, M.: Jejunal biopsy tube. *Lancet* I, 85 (1956)
107. Shiner, M.: Duodenal biopsy. *Lancet* I, 17 (1956)
108. Shiner, M.: Problems in interpretation of intestinal mucosal biopsies. *J.A.M.A.* 188, 45 (1964)
109. Sleisenger, M.H.: Malabsorption syndrome. *New Engl. J. Med.* 281, 1111 (1969)
110. Sun, D.C.H., Shay, H.: Pancreozymin-secretin test. The combined study of serum enzyme and duodenal contents in the diagnosis of pancreatic disease. *Gastroenterology* 38, 570 (1960)
111. Tandon, B.N., George, P.K., Sama, S.K., et al.: Exocrine pancreatic function in protein calorie malnutrition disease of adults. *Amer. J. Clin. Nutr.* 22, 1476 (1969)
112. Tandon, B.N., et al.: Recovery of exocrine pancreatic function in adult protein-calorie malnutrition. *Gastroenterology* 58, 358 (1970)
113. Thompson, M.D., Trowell, H.C.: Pancreatic enzyme activity in duodenal contents in patients with a type of kwashiorkor. *Lancet* I, 1031 (1952)
114. Toskes, P.P., Hansell, J., Cerda, J., et al.: Vitamin B12 malabsorption in chronic pancreatic insufficiency. *New Engl. J. Med.* 284, 627 (1971)
115. Toskes, P.P., Deren, J.J.: The role of the pancreas in vitamin B12 absorption: studies of vitamin B12 absorption in partially pancreatectomised rats. *J. Clin. Invest.* 51, 216 (1972)
116. Toskes, P.P., Deren, J.J., Conrad, M.F.: Trypsin-like nature of the pancreatic factor that corrects vitamin B12 malabsorption associated with pancreatic dysfunction. *J. Clin. Invest.* 52, 1660 (1973)

117. Toskes, P.P., Deren, J.J., Fruiterman, J., et al.: Specificity of the correction of vitamin B12 malabsorption by pancreatic extract and its clinical significance. *Gastroenterology*, 65, 199 (1973)
118. Tympner, F., Domschke, W., Koch, H., Demling, L.: Sekretin-Pankreozymin-Test. *Dtsch. Med. Wschr.* 99, 1611 (1974)
119. Van de Kamer, J.H., Ten Bokkel Huinink, H., Weyers, H.A.: Rapid method for the determination of fat in feces. *J. Biol. Chem.* 177, 347 (1949)
120. Veeger, W., Abels, J., Hellemans, N., et al.: Effect of sodium bicarbonate and pancreatin on the absorption of vitamin B12 and fat in pancreatic insufficiency. *New Engl. J. Med.* 267, 1341 (1962)
121. Veghelyi, P.V., Kemeny, T.T., Pozsonyi, J., et al.: Dietary lesions of the pancreas. *Am. J. Dis. Child.* 79, 658 (1950)
122. Wagner, E.: Pathophysiologie der exokrinen Pankreasfunktion vor und nach Magenresektion vom Typ BII. *Dtsch. Med. Wschr.* 92, 1016 (1967)
123. Waldmann, T.A.: Protein-losing enteropathy. *Gastroenterology* 50, 422 (1966)
124. Warshaw, A.L., Walker, W.A., Isselbacher, K.J.: Protein uptake by the intestine: evidence for absorption on intact macromolecules. *Gastroenterology* 66, 987 (1974)
125. Weber, A.M.: Malabsorption of bile acids in children with cystic fibrosis. *New Engl. J. Med.* 289, 1001 (1973)
126. Weinstein, L.D., Herskovic, T.: Rectal seepage of oil in a patient with celiac disease and secondary pancreatic insufficiency. *Amer. J. Dig. Dis.* 13, 762 (1968)
127. Weisblum, B., Hermann, L., Fitzgerald, P.J.: Changes in the pancreatic acinar cell during protein deprivation. *J. Cell. Biol.* 12, 313 (1962)
128. Wilson, F.A., Dietschy, J.M.: Differential diagnostic approach to clinical problems of malabsorption. *Gastroenterology* 61, 911 (1971)
129. Wormsley, K.G.: Response to secretin in man. *Gastroenterology* 54, 197 (1968)
130. Wormsley, K.G.: Pancreatic function in patients with gastric ulcer. *Lancet* II, 1263 (1972)

Ich danke Herrn Prof. Dr. Dr. MEYER zum BÜSCHENFELDE für die Überlassung des Themas und für seine freundliche Unterstützung.

Herrn Prof. Dr. KNOLLE danke ich herzlich für seine Beratung und die hilfreichen Hinweise.

Ebenfalls möchte ich Frau G. Günther danken für die schnelle und ausgezeichnete Durchführung der Schreibarbeit.

LEBENS LAUF

Ich wurde am 20.10.1947 als 1. Tochter des Kaufmanns Friedrich Ulrich und seiner Frau, der Lehrerin Luise Ulrich, geb. Kliebert, in München geboren.

1953 zogen wir nach Neuwied, wo ich 1954 eingeschult wurde. Nach 4 Jahren Volksschule besuchte ich das Neusprachliche Mädchengymnasium in Neuwied, an dem ich im Herbst 1966 das Abitur ablegte.

Im SS 1967 begann ich an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz mit dem Studium der Humanmedizin, legte nach 2 Semestern das Vorphysikum, nach 5 Semestern das Physikum ab und bestand nach weiteren 6 Semestern im Dezember 1972 das medizinische Staatsexamen.

Meine Medizinalassistentenzeit verbrachte ich 8 Monate lang in der II. Medizinischen und 4 Monate lang in der Chirurgischen Universitätsklinik Mainz im Jahr 1973. Seit Januar 1974 bin ich approbiert.

Am 8. März 1974 heiratete ich den Jurastudenten Peter Thiel. Wir haben einen jetzt eineinhalbjährigen Sohn, Matthias Christian.

Seit 1.2.1976 arbeite ich als wissenschaftliche Mitarbeiterin im Röntgenologischen Institut der Universität Mainz.

